

Departement für Pferde der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. vet. Dr. h.c. Jörg A. Auer, MS, Dipl. ACVS/ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

***Die Dynamisierung der winkelstabilen Plattenosteosynthese mit
Hilfe der „Dynamic Locking Screw“ (DLS) –
Eine experimentelle Studie an Schafen***

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse Fakultät
Universität Zürich

vorgelegt von
Nico Lagerpusch
Tierarzt
aus Itzehoe (Deutschland)

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin
Prof. Dr. med. Ulrich Stöckle, Korreferent

Zürich 2011

Meiner Familie

Zusammenfassung.....	1
Summary.....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Problemstellung.....	3
1.2 Lösungsansatz zur Optimierung der Knochenheilung.....	3
1.3 Ziel der Studie	4
2 Stand des Wissens	5
2.1 Frakturversorgung	5
2.1.1 Biologische überbrückende Plattenosteosynthese	5
2.1.2 Verwendung der LCP als Überbrückungsplatte	5
2.2 Frakturheilung	5
2.2.1 Indirekte Frakturheilung.....	5
2.2.2 Einfluss der interfragmentären Bewegung auf die Frakturheilung.....	6
3 Material und Methoden	9
3.1 Aufbau der Studie.....	9
3.2 Eingesetzte Implantate.....	9
3.2.1 Schraubendesign	9
3.3 Schafmanagement.....	9
3.4 Tier Identifikation.....	10
3.5 Anästhesie	10
3.6 Operation.....	11
3.6.1 Op-Ablauf der Gruppe G6/0 mm Spalt.....	11
3.6.2 Besonderheiten Op-Ablauf der Gruppe G7/1 mm Spalt.....	13
3.6.3 Besonderheiten Op-Ablauf der Gruppe G7/3 mm Spalt.....	13
3.7 Postoperatives Management.....	13
3.7.1 Aufwachphase	13
3.7.2 Medikation.....	13
3.7.3 Cast-Verband.....	13
3.7.4 Röntgen	14
3.7.5 Fluoreszenzinjektionen	14
3.8 Probengewinnung.....	15

3.9	Biomechanische Testung	15
3.10	Probenaufbereitung.....	16
3.10.1	Anfertigung der Schnitte	17
3.11	Histologische Auswertung	17
3.11.1	Digitalisierung der Dickschnitte	17
3.11.2	Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte	17
3.11.3	Digitalisierung der Fluoreszenzschnitte	19
3.11.4	Makroskopische Beurteilung der Fluoreszenzschnitte.....	19
3.12	Radiologische Auswertung	19
3.12.1	Mikro-CT Untersuchung	19
3.12.2	Auswertung der Radiographien	20
3.12.3	Auswertung der Mikroradiographien.....	21
3.13	Statistische Analyse	22
<hr/>		
4	Resultate.....	23
4.1	Operation.....	23
4.2	Postoperative Phase	23
4.3	Biomechanische Testung	23
4.4	Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte.....	25
4.4.1	Auswertung der Gewebefractionen relativ zum Gesamtknochen	25
4.4.2	Auswertung der Kallusfractionen relativ zum Gesamtknochen.....	26
4.4.3	Auswertung des endostalen Kallus relativ zur Markhöhle.....	27
4.5	Makroskopische Beurteilung der Fluoreszenzschnitte	27
4.6	Auswertung der Mikro-CT Untersuchung	28
4.7	Auswertung der Radiographien.....	29
4.7.1	Varianzanalyse mit Messwiederholungen G6-6w	29
4.7.2	Varianzanalyse mit Messwiederholungen G6-12w	30
4.7.3	Varianzanalyse mit Messwiederholungen G7-6w	31
4.7.4	Varianzanalyse mit Messwiederholungen G7-12w	32
4.7.5	Varianzanalyse mit Messwiederholungen G8-6w	33
4.7.6	Varianzanalyse mit Messwiederholungen G8-12w	34
4.7.7	Statistischer Gruppenvergleich zu den jeweiligen Zeitpunkten	34
4.8	Auswertung der Mikroradiographien.....	36
<hr/>		
5	Diskussion.....	38

5.1	Diskussion der Methoden	38
5.1.1	Tiermodell	38
5.1.2	Frakturmodell	39
5.1.3	Untersuchungszeitraum.....	40
5.1.4	Operation.....	40
5.1.5	Postoperative Phase	40
5.1.6	Biomechanische Testung.....	41
5.1.7	Histomorphometrie	41
5.1.8	Mikro-CT	42
5.1.9	Radiographien.....	42
5.1.10	Mikroradiographien	42
5.2	Diskussion der Ergebnisse	43
5.3	Schlussfolgerung und Perspektiven.....	45
6	Literaturverzeichnis.....	47
7	Abkürzungsverzeichnis	52
8	Anhang.....	53
8.1	Abbildungen.....	53
8.2	Tabellen und Grafiken	58
9	Danksagung.....	60

Zusammenfassung

In der vorliegenden *in vivo* Studie wurde eine neue Generation von Kopfverriegelungsschrauben getestet. Hierzu wurde bei 37 Schafen eine einseitige 45° Osteotomie der Tibia durchgeführt. Der geschaffene Frakturspalt von 0, 1 oder 3 mm Breite wurde mit einer Locking-Compression-Plate in Kombination mit den zu evaluierenden Dynamischen Kopfverriegelungsschrauben (DLS) refixiert. Der Heilungsverlauf wurde radiologisch in einem dreiwöchigen Rhythmus über sechs, beziehungsweise zwölf Wochen kontrolliert. Am Ende dieses Zeitraumes wurden die isolierten Gliedmassen einer biomechanischen Steifigkeitstestung und Mikro-CT-Untersuchung unterzogen und schließlich histologisch aufgearbeitet.

Das Design der DLS ermöglicht die Dynamisierung der Cis-Kortex und somit eine fast parallele interfragmentäre Komprimierung des Frakturspalts. In dieser Tierstudie konnte gezeigt werden, dass diese interfragmentäre Bewegung (IFM) die Synthese von Knochenmatrix stimuliert, besonders periostal im plattennahen Bereich, und somit Chancen für die Überwindung eines momentanen Versorgungsproblems in der Humanmedizin aufweist. Die beste Umgebung für einen positiven Effekt dieser IFM lieferte die 0 mm Konfiguration. Die Knochen dieser Gruppe zeigten zwölf Wochen post Op histomorphometrisch die deutlichste Kallusformation an der Cis-Kortex und die höchste Torsionssteifigkeit der geheilten Gliedmasse relativ zur gesunden Gegenseite.

Summary

In this *in vivo* study a new generation of locking screws was tested. A unilateral 45°osteotomy was performed on the tibia of 37 sheep. The created fracture gap of 0, 1 and 3 mm was fixed using a locking compression plate in combination with the dynamic locking screws (DLS). The healing process was monitored radiographically every 3 weeks for 6, respectively 12 weeks. After this time the isolated bones were tested biomechanically, measured in the micro-CT and evaluated histologically.

The design of the DLS enables the dynamisation of the cortex under the plate (cis-cortex) and therefore allowing almost parallel interfragmentary closure of the fracture gap. This animal study could show that this interfragmentary movement (IFM) stimulates the synthesis of new bone matrix, especially under the plate, thus could solve a current limitation in normal human bone healing. The best results of this IFM were shown in the 0 mm configuration. The bones of this group have shown histomorphometrically the most distinct callus formation on the cis-cortex and the highest torsional stiffness relative to the untreated limb, 12 weeks after surgery.

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Während der letzten Jahre hat sich bei der operativen Versorgung von Knochenbrüchen durch Metallimplantate ein Paradigmenwechsel vollzogen. Der Schwerpunkt verlagerte sich weg von dem Ziel der maximalen Primärstabilität der Knochenfragmente in offener Reposition hin zur biologischen Osteosynthese¹. Das Prinzip der biologischen, inneren Fixierung beruht auf einer weitgehenden Schonung des Weichteilgewebes mittels indirekter Reposition und minimal invasiver, perkutaner Plattenosteosynthese (MIPO)². Der Einsatz von winkelstabilen Schrauben-Platten Systemen hat sich in diesem Zusammenhang bewährt, nicht zuletzt durch die Schonung der Knochenhaut und damit der Blutversorgung³. So zeigt die Versorgung von meta-/diaphysären Tibiafrakturen mit so genannten Locking Plates anstelle eines Verriegelungsnagels Vorteile in Form geringerer Komplikationsraten, kürzeren Operationszeiten und niedrigeren Krankenhauskosten (- 27 %)⁴.

Dennoch kommt es nach wie vor bei 10-20 % aller Frakturen zu Heilungsstörungen⁵, die sich unter anderem in Form einer unzulänglichen⁶ oder asymmetrischen⁷ Kallusformation widerspiegeln, wobei die Unzulänglichkeit vor allem den Cis-Cortex direkt unter der Platte betrifft. Dieses kann in der Folge zu einer verzögerten Knochenbruchheilung führen oder gar in einer Pseudarthrose enden⁸⁻¹⁰. Diese Tatsache und der Wunsch der Patienten nach immer schnellerer Rehabilitation ohne Funktionsverlust treiben die unfallchirurgische Forschung weiter an.

1.2 Lösungsansatz zur Optimierung der Knochenheilung

A.E. Goodship zeigte schon 1985 in seiner Tierstudie, dass die Steifigkeit des Implantats eine entscheidende Rolle für den Verlauf der Knochenheilung spielt¹¹. So konnte er in seiner Schafstudie beweisen, dass man über den Umfang an Mikrobewegungen im Frakturspalt den Verlauf der sekundären Knochenheilung und somit die Kallusformation positiv beeinflussen kann.

Diese Beobachtungen haben zu der Überlegung geführt, den Frakturspalt durch eine Reduktion der Implantatsteifigkeit zu dynamisieren, damit die Knochenheilung an der Cis-Kortex zu beschleunigen ohne jedoch die Vorteile der winkelstabilen Plattenosteosynthese einzubüßen.

Hierzu wurde die Dynamische Kopfverriegelungsschraube (DLS) entwickelt; eine Schraube, die sich durch einen flexibel in der Schraubenhülse gelagerten Pin auszeichnet, an dessen Ende der Gewindekopf zur Verankerung in der Platte sitzt. Dieses Konstrukt ermöglicht eine gleichförmige Frakturspaltkomprimierung, sowohl an der Cis- als auch Trans-Kortex, ohne dabei das Knochen-Schraubenhülsen- und das Platten-Schraubenkopf-Interface zu schwächen¹².

1.3 Ziel der Studie

Die vorliegende tierexperimentelle Studie untersucht die Knochenheilung von mit Dynamischen Kopfverriegelungsschrauben versorgten Schräg-Osteotomien an der Schafttibia.

Es galt herauszufinden, inwieweit die in den biomechanischen *in vitro* Tests nachgewiesene Dynamisierung der Cis-Kortex die Knochenbruchheilung *in vivo* im Schafmodel beeinflusst¹². Das Ziel war es, zu zeigen, dass die provozierten Mikrobewegungen im Frakturspalt eine knöcherne Durchbauung sowohl der Trans- als auch der Cis-Kortex und somit eine erhöhte Torsionssteifigkeit in frühen Phasen der durchbauten Fraktur hervorrufen.

Zusätzlich galt es zu ermitteln, welche Spaltbreite (0, 1 oder 3 mm) die beste Umgebung für diese Dynamisierung bietet?

2 Stand des Wissens

2.1 Frakturversorgung

2.1.1 Biologische überbrückende Plattenosteosynthese

Der von Brunner und Weber¹³ geprägte Begriff der „biologischen Osteosynthese“ unterstreicht die Bedeutung der Vitalität der Knochenfragmente. Dieses Konzept der Frakturschienung stellt die Erhaltung der Blutversorgung durch Schonung der Weichteile in den Vordergrund^{2,14}. Studien haben gezeigt, dass die offene Reposition und die Kompression des Periosts durch die konventionellen Platten die Hauptursachen des Vitalitätsverlustes der Knochenfragmente darstellen¹⁵. Diese Beobachtungen führten zur Entwicklung der Überbrückungsplatte. Der Grundgedanke hierbei ist, die Bruchzone und deren Fragmente unberührt zu lassen, indem die Platte nur proximal und distal der Frakturzone am intakten Knochen fixiert wird¹.

2.1.2 Verwendung der LCP als Überbrückungsplatte

Die Locking Compression Plate (LCP) kann in Kombination mit Kopfverriegelungsschrauben als verriegelter Fixateur interne eingesetzt werden¹⁶ und bietet sich deshalb zur Verwendung als Überbrückungsplatte an^{1,7}. Dank der Winkelstabilität ist ein direkter Kontakt zwischen Knochen und Implantat nicht mehr von Nöten und eines der Hauptziele der biologischen Osteosynthese, die Schonung des Periosts ist somit erreicht¹⁷.

Diese Methode der inneren, verriegelten Schienung, welche die Bewegung an der Frakturstelle verringert, diese aber nicht ausschließt, ist darauf ausgelegt, die indirekte Knochenheilung mittels Kallusbildung einzuleiten^{1,7}.

2.2 Frakturheilung

2.2.1 Indirekte Frakturheilung

Die indirekte oder sekundäre Frakturheilung ist die natürliche Form der Knochenbruchheilung und ist durch einen die Fraktur vorübergehend stabilisierenden Fixationskallus gekennzeichnet¹⁸.

Sie lässt sich histo-morphologisch in folgende vier Phasen unterteilen: Entzündungsphase, Phase des bindegewebigen Kallus (weichen) Kallus, Phase des knöchernen (harten) Kallus und Remodeling Phase. Diese Phasen überlappen sich

gegenseitig und stellen einen fließenden Reparatursprozess dar^{19,20}. Am Ende dieses Prozesses ist die Fraktur wieder mit stabilem Lamellenknochen durchbaut, so dass man von einer Restitutio ad integrum sprechen kann.

Die sekundäre Knochenbruchheilung tritt unter weniger rigider Fixation und der daraus resultierenden interfragmentären Bewegung (IFM) auf¹¹. Die beschriebenen Differenzierungsvorgänge sind vom Bewegungsausmaß im Frakturspalt abhängig und laufen nur unter bestimmten biomechanischen Bedingungen ab.

2.2.2 Einfluss der interfragmentären Bewegung auf die Frakturheilung

2.2.2.1 Die interfragmentäre Bewegung (IFM)

Durch die Diskontinuität des frakturierten Knochens wird der Kraftfluss unterbrochen und es treten Lageveränderungen zwischen den Fragmentenden auf²¹. Die *in vivo* auftretenden interfragmentären Bewegungen (IFM) sind Folge der funktionellen Belastung der Gliedmasse. Ihre Amplitude und Richtung hängen von der mechanischen Steifigkeit der momentanen Kallusmanschette und der Geometrie und Steifigkeit des Implantats ab^{22,23}. Der zweite wichtige Faktor ist die Frakturspaltgröße^{24,25}.

2.2.2.2 Kallusbildung in Folge interfragmentärer Bewegung

Die Dehnung des interfragmentären Gewebes stellt wohl den wichtigsten Stimulus für die Kallusbildung dar²⁶⁻²⁸. Die im Gewebe eingebetteten Zellen reagieren auf die veränderte biomechanische Umgebung mit einer erhöhten Proliferationsrate und Matrixsynthese²⁰. Perren et al. beschrieben 1977 die interfragmentäre Dehnung (ϵ) als Quotienten aus der interfragmentären Bewegung (=Dislokation) (δL) und der Frakturspaltbreite (L): $\epsilon = \delta L / L$ ²⁹. So führt zum Beispiel eine interfragmentäre Bewegung von 1 mm bei einem Frakturspalt von 2 mm zu einer Gewebedehnung von 50 %, wenn der Spalt zusammengedrückt wird. Bei einem Frakturspalt von 4 mm Breite führt dagegen die gleiche Bewegung nur zu einer Gewebedehnung von 25 %. Die Dehnung verhält sich somit antiproportional zur Größe des Frakturspalts. So können in kleinsten Frakturspalten schon ganz geringe Bewegungen derart große Dehnungsbelastungen auslösen, dass die Bildung von Granulationsgewebe gestört ist. Perren beschreibt die ideale Größe interfragmentärer Bewegung als den Bereich zwischen dem Minimum, das eine Kallusbildung induziert und dem Maximum, welches eine knöcherne Überbrückung erlaubt¹⁵. So schaffen ϵ -Werte zwischen 2 % und 10 % den Zustand der „relativen Stabilität“ und ermöglichen damit die sekundäre

Knochenheilung^{30,31}. Übersteigt der ε -Wert hingegen 10 %, dann dominiert die Resorption des der massiven Dehnung ausgesetzten Knochengewebes¹⁵.

Doch nicht nur die Größe der IFM ist von Bedeutung, sondern auch deren Richtung. So konnte Kenwright den positiven Effekt der axialen Kompression auf die Kallusbildung zeigen³². Axiale interfragmentäre Bewegungen im Umfang von 0.2-1.0 mm steigern den Umfang an gut mineralisierten Kallus³³. Scherbewegungen hingegen scheinen für die Knochenheilung kritischer zu sein als Bewegungen senkrecht zur Frakturlinie^{20,34}.

2.2.2.3 Implantatsteifigkeit und interfragmentäre Bewegung

Die Steifigkeit der winkelstabilen Implantate hängt wesentlich vom Platten-Knochen Abstand ab. Dieses bedeutet für die Fixateur Interne Systeme, dass sie durch ihren vergleichsweise geringen Abstand zum Knochen eine hohe Rigidität aufweisen^{31,35}. Die Steifigkeit der winkelstabilen Platten-Systeme kann dadurch sogar ähnlich hoch wie die der konventionellen Platten-Systeme sein³⁶, was zur Folge hat, dass kaum interfragmentäre Bewegung stattfindet und somit der Stimulus für die sekundäre Knochenheilung fehlt^{31,37,38}. Dem Operateur bleibt jedoch die Option, die Steifigkeit der Locking-Plates in einer gewissen Spannweite intraoperativ zu beeinflussen. So kann er zum Beispiel durch das Nichtbesetzen von mindestens zwei Schraubenlöchern über dem Frakturspalt die Elastizität des Konstrukts um 50% erhöhen, muss aber im Gegenzug eine längere Platte wählen, um die Festigkeit der Osteosynthese zu gewährleisten^{39,40}. Diese Technik der „elastischen“ Überbrückungsplatte ist jedoch problematisch, wenn es um die Versorgung von einfachen Frakturen geht. Denn dadurch, dass nur ein kurzes Bruchstück überspannt wird, kommt es zu einer erhöhten Biegebeanspruchung der Platte, welches in einem Ermüdungsbruch enden kann⁴¹. Hinzukommt, dass es in allen Fällen der „elastischen“ Osteosynthese nach Stürmer⁴² in Folge der Plattenbiegung vordergründig zu einer Dynamisierung der Trans-Cortex kommt^{12,15,40}. Das heißt, dass die interfragmentäre Bewegung hauptsächlich plattenfern auftritt, welches zu einer asymmetrischen Kallusbildung führt⁷.

2.2.2.4 Dynamisierung der Cis-Kortex – aktuelle Lösungsansätze

Die gemeinsame Idee der im Folgenden dargestellten Lösungsansätze ist es, über die Verringerung der Implantatsteifigkeit eine gleichmäßige interfragmentäre Bewegung zu ermöglichen, ohne hierfür Abstriche bei der Implantatfestigkeit machen zu müssen.

So entwarfen Bottlang et al.⁴³ eine Verriegelungsschraube, die nur über ein transkortikales Gewinde verfügt. Der Gewindefreie und somit wesentlich dünnere

Schraubenschaft ist dementsprechend freibeweglich im cis-kortikalen Bohrloch gelagert. Dieser Bewegungsfreiraum ermöglicht eine nahezu parallele interfragmentäre Bewegung und dieses aufgrund der Schraubenanordnung sogar bei einer signifikant höheren Implantatfestigkeit gegenüber Biege- und Torsionsbelastungen.

Einen ähnlichen Weg beschritten Gardner und Kollegen⁴⁴. Statt wie Bottlang die Schraube in ihrem Diameter zu reduzieren, generierte diese Arbeitsgruppe den Bewegungsspielraum über größere Bohrlöcher in der Cis-Kortex. Dieses führte zu einer signifikanten Reduktion der axialen Steifigkeit. In Testreihen mit zyklischen Belastungen der Kunststoffknochen konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Implantatsteifigkeit keinen relevanten Effekt auf die Konstruktfestigkeit hat; es kam zu keinem Implantatversagen.

Doebele et al.¹² präsentierten die Dynamische Verriegelungsschraube als Mittel ihrer Wahl. Statt wie Bottlang und Gardner den Bewegungsspielraum über ein aufgebohrtes ciskortikales Loch zu kreieren, befindet sich der Bewegungsfreiraum bei diesem Implantat innerhalb der Schraubenhülse. In biomechanischen Testreihen an Kunststoffknochen konnte gezeigt werden, dass die Dynamisierung zu einer Abnahme der axialen Implantatsteifigkeit von 16 % führte, die Biegesteifigkeit und die Implantatfestigkeit des Gesamtkonstrukts jedoch nahezu unverändert blieben. Die Reduktion der axialen Steifigkeit ermöglichte eine um 50 % höhere interfragmentäre Bewegung an der Cis-Kortex und somit in Summe eine annähernd parallele Kompression des gesamten Frakturspalts.

3 Material und Methoden

3.1 Aufbau der Studie

Für diese vom Kantonalen Veterinäramt Zürich genehmigte Tierstudie (Bewilligungsnummer 02/2007) wurden insgesamt 37 adulte weibliche Schafe (siehe Tab. 8.2.1) operiert. Es wurden Schweizer Alpenschafe verwendet, mit einem Durchschnittsalter von drei Jahren (± 1 Jahr) und einem Durchschnittsgewicht von 61.5 kg (± 9.1 kg).

Die Versuchstiere wurden in sechs Gruppen (siehe Abb. 8.1.2) zu je sechs Tieren, beziehungsweise in Gruppe G8-6w zu sieben Tieren eingeteilt.

Bei der durchgeführten Operation wurde mittels einer 45° Standard Schräg-Osteotomie (siehe Abb. 8.1.1) ein 0 mm, 1 mm oder 3 mm breiter Defekt an der rechten oder linken (50/50) Tibiadiaphyse gesetzt und dieser anschließend mit Hilfe einer LCP-Platte und Dynamischen Kopfverriegelungsschrauben versorgt. Das Intervall vom Operationstag bis zur Schlachtung betrug sechs beziehungsweise zwölf Wochen. Anschließend folgten verschiedene Untersuchungen zur Beurteilung des Heilungsverlaufs.

3.2 Eingesetzte Implantate

Sämtliche in dieser Studie verwendeten Implantate wurden uns von der Firma Synthes (Synthes GmbH, Oberdorf, Schweiz) zur Verfügung gestellt.

Es wurden 37 LCP Platten (VP4045.12, LCP 3.5, breit, Länge 159 mm, Stahl, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) und 333 Dynamische Kopfverriegelungsschrauben (09.213.0.XX, Cobalt Chrom Molybdän, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) implantiert.

3.2.1 Schraubendesign

Die Dynamische Kopfverriegelungsschraube setzt sich aus zwei Teilen zusammen, der Gewindehülse und dem Kopfverriegelungspin (Abb. 8.1.3). Dieser Pin ist derart mit der Schraubenhülse verbunden, dass er eine Bewegung des Schraubenkopfes relativ zur Gewindehülse von maximal 0.2 mm zulässt, wobei jedoch das Schraubenhülsen-Knochen- und das Schraubenkopf-Platten-Interface absolut stabil bleiben.

3.3 Schafmanagement

Die im Versuch eingesetzten Tiere stammten aus der Abteilungseigenen Schafherde. Alle Schafe waren serologisch negativ auf Maedi Visna getestet, klinisch gesund und

wiesen im Ultraschall keine Anzeichen von Trächtigkeit auf. Um auch eine Frühgravidität auszuschließen, erfolgte eine Behandlung mit Dinoprost (Dinolytic[®], Pfizer AG, Zürich, Schweiz). Sämtliche Tiere waren mit Ovilis[®]Heptavac P (Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und Footvax[®] (Schering-Plough Animal Health Ltd., New Zealand) vakziniert. Die antiparasitäre Behandlung erfolgte bei koprologisch positiven Befunden mit Cydectin[®] (Fort Dodge Animal Health, Australia).

Zwei Tage vor dem Operationstermin wurde anhand einer klinischen Allgemeinuntersuchung, einer Blutchemie und eines kleinen Hämatogramms die Narkosetauglichkeit festgestellt. Zusätzlich wurde das Operationsfeld geschoren und das Körpergewicht ermittelt. Die letzten 24 Stunden prä Op wurden die Tiere bei freiem Zugang zu Wasser gefastet.

3.4 Tier Identifikation

Um eine sichere Identifikation der Tiere zu gewährleisten, wurden die Schafe sowohl visuell mit einer Projekt-Ohrmarke (Allflex[®]), als auch elektronisch mit einem subkutan an der linken Halsseite applizierten Mikrochip (RID[®] RF-Identification Technology, Data Mars AG, Lugano, Schweiz) gekennzeichnet.

3.5 Anästhesie

Die Schafe wurden mit dem Sedativum Xylazin (0.1 mg/kg KGW, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und dem Analgetikum Buprenorphin (0.01 mg/kg KGW, Temgesic[®], Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) prämediziert.

30 Minuten später wurden sie in den Operationssaal verbracht, wo ihnen über den in der Vena jugularis platzierten Venenverweilkatheter folgende Medikamente verabreicht wurden: Benzylpenicillin (30000 I.E./kg KGW, Penicillin Natrium Streuli, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz), Gentamicin (4 mg/kg KGW, Vetagent[®], Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und Carprofen (4 mg/kg KGW, Rimadyl[®], Pfizer AG, Zürich, Schweiz). Zusätzlich erfolgte die subkutane Injektion von equinem Tetanus-Antitoxin (3000 I.E., Tetanus-Serum Intervet, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz).

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch i.v. Applikation von Ketamin (3-5 mg/kg KGW, Narketan 10[®], Vetoquinol AG, Bern, Schweiz), Diazepam (0.1 mg/kg KGW, Valium[®], Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz) und Propofol (0.2-0.4 mg/kg KGW, Propofol[®] 1 % MCT Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz). Nach der lokalen Betäubung des Larynx mit Lidocain Spray (10-20 mg Lidocain, Xylocain[®] Pumpspray, Astra Zeneca AG, Zug, Schweiz) wurden die Tiere intubiert (Größe 10-12) und an den

Isofluranverdampfer angeschlossen (1-1.5 Vol %, Isoflo[®], Abbott AG, Baar, Schweiz). Zur Unterstützung der Inhalationsanästhesie wurde ein kombinierter Propofol (1-6 mg/kg KGW/h, Propofol[®] 1 % MCT Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) / Ringer-Laktat (10 ml/kg KGW/h, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) Dauertropf angeschlossen.

3.6 Operation

Nach Positionierung des Schafes auf dem Op-Tisch, wurde die ausgewählte Gliedmasse geschoren und anschließend mit Chlorhexidin haltiger Seife (Hibiscrub[®], SSL Healthcare Schweiz AG, Pratteln, Schweiz), Ethanol und einem Hautdesinfektionsmittel (Hibitane[®], G.Streuli&Co, AG, Uznach, Schweiz) für den Eingriff vorbereitet.

3.6.1 Op-Ablauf der Gruppe G6/0 mm Spalt

Es wurde ein medialer Zugang zur Tibiadiaphyse gewählt. Nach steriler Abdeckung erfolgte zunächst der mit einem Skalpell durchgeführte Hautschnitt (15-18 cm). Er erstreckte sich von circa drei bis vier fingerbreit distal des Kniegelenks bis knapp proximal des Tibiotarsalgelenks. Zur Blutstillung und zur weiteren Präparation der oberflächlichen und der tiefen Faszie diente ein Elektrokauter. Mit Hilfe eines Plattenbiegers (Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) wurde die zwölf Lochplatte (VP4045.12, LCP 3.5, breit, Länge 159 mm, Stahl, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) der Tibia derart angepasst, dass sie distal 1.5 cm proximal des Tibiotarsalgelenks endete. In das oberste Loch des manuell auf dem Knochen fixierten Implantats wurde über eine aufgesetzte Bohrhülse (323.027, LCP Bohrhülse 3.5, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) inklusive Zentrierbuchse (323.055, Zentrierbuchse für Kirschnerdraht Ø 1.6 mm, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) mit einer Bohrmaschine (511.701, Compact™ Airdrive II, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) ein Bohrdraht (292.160, Kirschnerdraht Ø 1.6 mm mit Dreikantspitz, Länge 150 mm, Stahl, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) eingebracht. Anschließend wurden die Löcher D2 und D3 gebohrt (310.284, LCP-Spiralbohrer Ø 2.8 mm mit Anschlag, Länge 165 mm, 2-lippig, für Schnellkupplung, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) und mit einem Längenmesser die Schraubenlängen evaluiert (319.010, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz). Zur gemessenen Länge wurden 2 mm addiert, um den vom Studiendesign vorgegebenen Abstand zwischen LCP-Platte und Knochen im Endkonstrukt zu erreichen. Die ermittelten Verriegelungsschrauben (213.0XX, Ø 3.5 mm, Stahl, Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) wurden mit Hilfe der Bohrmaschine und

einem aufgesetztem Drehmomentbegrenzer (511.773, 1.5 Nm, AO/ASIF Schnellkupplung, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) eingebracht. Im Bereich der geplanten Osteotomie wurde das Periost mit einem Skalpell beidseits der Platte durchtrennt und anschließend mit einem Periostschaber für das Sägen mobilisiert. Die LCP-Platte wurde nun gegen eine Schnittlehre (Eigenbau, auf LCP Platte aufgeschweißt, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) ausgetauscht, um eine Führung für die oszillierende Säge (519.150, Sägeblatt 70/49 x 14 x 0.6/0.4 mm, für Oszillierende Säge mit AO/ASIF-Kupplung, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) zu gewährleisten. Zum Schutz der Arteria tibialis cranialis und des umliegenden Weichteilgewebes, beziehungsweise des Periosts wurden zwei Hohmannhebel (399.490) von kranial und kaudal unter den freigelegten Tibiaschaft eingebracht. Unter Nutzung des proximalen Schlitzes der Schnittlehre und konstanter Kühlspülung mit steriler 0.9 %iger Kochsalzlösung wurde nun die standardisierte Osteotomie in einem 45° Winkel in proximo-lateraler Richtung durchgeführt. Aufgrund der unzureichenden Sägeblattlänge im Verhältnis zu der Schnittlehre wurde der Schnitt nach Entfernen der Schnittlehre vollendet. Zur Refixation der LCP-Platte wurden die Verriegelungsschrauben an den Positionen D2 und D3 wieder eingebracht, allerdings noch nicht verriegelt. Denn um den geforderten 2 mm Abstand zwischen Platte und Knochen zu gewährleisten, wurden zuvor vier Kirschnerdrähte (292.200, Kirschnerdraht, Ø 2.0 mm mit Dreikantspitz, Länge 150 mm, Stahl, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) als Distanzhalter eingebracht (Abb. 8.1.4). Nach erfolgter Verriegelung der beiden Schrauben, konnte die Fraktur mit Hilfe einer Repositionszange gerichtet werden. Es folgte das Bohren und Einbringen von Verriegelungsschrauben an den Positionen P2 und P4 im proximalen Fragment, wodurch ein stabiles Konstrukt geschaffen wurde. Anschließend wurden die Löcher an den Positionen P1, P3, P5, D1 und D4 gebohrt, das Gewinde mittels Verriegelungsschraube vorgeschritten und schließlich die endgültigen Dynamischen Verriegelungsschrauben (09.213.0.XX, Ø 3.5 mm, Cobalt Chrom Molybdän, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) eingebracht. Darauf folgte der Austausch der Verriegelungsschrauben an den Positionen P2, P4, D2 und D3 gegen die DLS-Schrauben. Die fünf Bohrdrähte konnten nun als Platzhalter entfernt werden und es folgte ein Nachziehen der eingebrachten Schrauben mittels T-Griff und aufgesetztem Drehmomentbegrenzer (Abb. 8.1.5).

Anschließend erfolgte der Verschluss der Wunde in drei Schichten. Die mediale Faszia wurde mit einer Kürschner Naht unter Verwendung eines resorbierbaren Fadens (2-0 Vicryl®, Johnsons&Johnson Int., Brüssel, Belgien) verschlossen. Einer fortlaufenden

Subkutannaht (2-0 Vicryl®) folgte der Hautverschluss mittels Stapler (Auto Suture Appose ULC®, United States Surgical, Norwalk, USA).

Vor Ausleitung der Anästhesie wurde noch ein Kontrollröntgen (Kapitel 3.7.4) angefertigt und die operierte Gliedmasse mit einem Cast-Verband (Kapitel 3.7.3) versorgt.

3.6.2 Besonderheiten Op-Ablauf der Gruppe G7/1 mm Spalt

Nach Osteotomie der Tibia folgte eine Distraction der Gliedmasse, so dass das Einbringen eines Abstandhalters (1 mm Dicke, Eigenbau Synthes®, Oberdorf, Schweiz) möglich war. Dieser wurde zum Schluss gemeinsam mit den Bohrdrähten aus dem Op-Gebiet entfernt.

3.6.3 Besonderheiten Op-Ablauf der Gruppe G7/3 mm Spalt

Die Osteotomie der Tibia erfolgte durch Nutzung sowohl des proximalen, als auch des distalen Schlitzes der Schnittlehre, wodurch ein 3 mm breiter Spalt kreiert wurde. In diesen Spalt wurde ein Abstandhalter (3 mm Dicke, Eigenbau Synthes®, Oberdorf, Schweiz) eingebracht, welcher am Schluss der Op gemeinsam mit den Bohrdrähten entfernt wurde.

3.7 Postoperatives Management

3.7.1 Aufwachphase

Der Extubation im Operationssaal folgte die kontrollierte Aufwachphase im benachbarten Stall.

3.7.2 Medikation

Die Analgesie wurde mittels zwei weiterer Buprenorphin-Injektionen (vier und acht Stunden nach der Prämedikation) aufrechterhalten.

Die antibiotische, analgetische und antiphlogistische i.v. Therapie wurde für drei Tage weitergeführt, wobei die Benzylpenicillin-Gabe alle 12h und die Carprofen/Gentamicin-Gabe alle 24 Stunden erfolgte.

3.7.3 Cast-Verband

Um die Implantate der versorgten Gliedmasse vor einer übergroßen Krafteinwirkung zu schützen, besonders bei dem Schafttypischen Aufstehvorgang, wurde ein Cast-Verband angelegt. Hierzu wurde die gesamte Hintergliedmasse ab dem Kniegelenk nach distal

mit unbeschichteter Watte (FLAWA[®] Pressrollwatte, FLAWA AG, Flawil, Schweiz) gepolstert, mittels elastischer Binde (Elastomull[®]Haft, BSN medical GmbH & Co., Hamburg, Deutschland) fixiert, mit Krepp-Papierbinden (Cello-Crêpe[®], IVF Hartmann AG, Neuhausen, Schweiz) umwickelt und schließlich mit drei Castbinden (Scotch Cast[®]Plus, 7.6 cm, Laboratoires 3M Santé, Frankreich) immobilisiert. Zum Schutz des Gipses wurde er mit einer Pflasterbinde (Isoelast[®], IVF Hartmann AG, Neuhausen, Schweiz) umwickelt und der untere Bereich zusätzlich mit einem wasserabweisenden Klebeband (Tesa[®], AG, Hamburg, Deutschland) umhüllt.

Ein Verbandswechsel fand alle drei Wochen statt, wobei ab Woche neun auf die Sohlenfläche verzichtet wurde, so dass eine physiologischere Bewegung des Muskel- und Bänderapparates, sowie eine ungebremste Kompression in der Längsachse möglich waren. Während des ersten Wechsels wurden zusätzlich die Hautklammern entfernt.

3.7.4 Röntgen

Zur Dokumentation der Implantatlage und des Heilungsverlaufs wurden null, drei, sechs, und neun Wochen post Op Radiographien mittels einer mobilen Röntgenröhre (Diagnostic xray unit, Model orange 8016 HF, AC 220 V, raymed medical x-ray, Düringen, Schweiz) angefertigt. Hierzu wurde die Gliedmasse in zwei Ebenen (AP, 66 kV, 2.5 mAs und ML, 64 kV, 2.5 mAs) auf den digitalen Röntgenfilm (24 x 30 cm, IP CASSETTE 3A, Fuji Photo Film Co. Ltd., Japan) projiziert.

Die Anfertigung der zwölf Wochen Bilder von der isolierten Gliedmasse erfolgte aus Gründen des Strahlenschutzes, aber auch der Detailzeichnung post Mortem im Faxitron (55 KV, 5 s, Cabinet x-ray-faxitron series, model 43855 A, Hewlet Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA).

3.7.5 Fluoreszenzinjektionen

Zur Darstellung der Mineralisationsaktivität im Frakturspalt wurden den Schafen Fluorochrome (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs, Schweiz) nach folgendem Schema s.c. appliziert:

- drei Wochen post Op Calcein-Grün (5 mg/kg KGW)
- sechs Wochen post Op Xylenol-Orange (90 mg/kg KGW)
- neun Wochen post Op Oxytetracyclin (25 mg/kg KGW)
- zwölf Wochen post Op Calcein-Blau(30 mg/kg KGW)

3.8 Probengewinnung

Die Schafe wurden nach Ablauf des jeweiligen Beobachtungszeitraumes in der dem Tierspital angeschlossenen Schlachthalle mittels Bolzenschuss und Blutentzug getötet. Anschließend wurden beide Tibiae isoliert und vollständig vom Weichteilgewebe befreit. Der Fotodokumentation der präparierten Knochen folgte die radiologische Dokumentation im Faxitron (55 kV, 5 s, Cabinet x-ray-faxitron series, model 43855 A, Hewlet Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA) in zwei Ebenen (AP, ML).

Für den Transport ins biomechanische Testlabor wurden die Knochen in mehrere mit 0,9 %iger NaCl-Lsg. getränkte Gaze gehüllt und in die Kühlung gebracht.

3.9 Biomechanische Testung

Die in der Schlachthalle explantierten Knochen, sowohl die operierte Tibia als auch die gesunde Gegenseite, wurden im Artorg Center (Biomedical Engineering Research, University of Bern) in Bern auf ihre Torsionssteifigkeit getestet. Um die Präparate in die servo-hydraulische Testmaschine (MTS, 858 Mini Bionix[®], USA) einspannen zu können, wurde wie folgt vorgegangen:

Bei den mit einer Platte versorgten Tibiae wurden die Schrauben gelöst und alle Implantate entfernt. Der laterale Teil des Tibiaplateaus wurde mittels oszillierender Säge (Synthes[®], Oberdorf, Schweiz) abgesetzt, um das Einpassen in die Einbettungsform (Eigenbau Artorg Center/Abb. 8.1.7) zu ermöglichen. An den proximalen und distalen Knochenenden wurde jeweils kranial und kaudal ein Loch gebohrt, um vier Holzschrauben (3.5 x 25 mm) eindrehen zu können, die der späteren Kunststoffeinhüllung zusätzlichen Halt gaben. Nach dem zirkulären Auftragen einer Grenzlinie auf Höhe des distalen Plattenendes mit Hilfe eines wasserfesten Stiftes, wurde in einer Entfernung von 16 cm, der Plattenlänge entsprechend, proximal eine zweite Markierung gesetzt. Somit war gewährleistet, dass die Torsionskräfte stets auf das identische Stück freie Knochenlänge wirkten. Jetzt wurde der präparierte Knochen (Abb. 8.1.6) mit dem proximalen Ende nach oben mit Hilfe der Stellschrauben achsensenkrecht in den Einbettungsformen ausgerichtet. Nach dem Einfetten der Formen mit handelsüblicher Handcreme, um später ein leichteres Lösen zu ermöglichen, wurden diese nacheinander mit Knochenzement (Pleximon + Plexigum, Fa. Röhm, Deutschland) gefüllt. Nach der vollständigen Aushärtung des Polymethylmetacrylates (PMMA) wurden vier Striche an den Übergangsflächen

zwischen Knochen und Knochenzement einerseits und zwischen Knochenzement und Metallform andererseits aufgetragen, um die ortstabile Einbettung optisch kontrollieren zu können.

Während all dieser Arbeitsgänge wurde der Knochen durch Besprühen mit NaCl feucht gehalten.

Mit Hilfe der servo-hydraulischen Testmaschine wurden die intakten und operierten Knochen mit einer konstanten Winkelgeschwindigkeit bis zum Erreichen von 10 Nm (non-destructive test) verdreht. Aus den gemessenen Winkel-Drehmomentverläufen (Teststar II 4.0D) wurden die entsprechenden Torsionssteifigkeitswerte [Nmm/°] bestimmt (Excel, MicrosoftCorp, USA), um sie später für die Auswertung prozentual ins Verhältnis setzen zu können. Abschließend wurde der mittlere Teil der operierten Tibia proximal und distal der Kallusregion mit Hilfe der oszillierenden Säge abgesetzt und als Vorbereitung für die Histologie in 40%igen Alkohol eingelegt.

3.10 Probenaufbereitung

Der einwöchigen Phase in 40 %igem Alkohol folgte dieses Laborprotokoll:

- 2 x 24 h in 50 %igem Alkohol
- 2 x 24 h in 70 %igem Alkohol
- Die Proben der zwölf Wochen Gruppen wurden in diesem Stadium der Alkoholreihe im Mikro-CT vermessen (siehe Kapitel 3.12.1)
- 2 x 24 h in 80 %igem Alkohol
- 1 x 24 h in 90 %igem Alkohol
- 1 x 24 h in 96 %igem Alkohol
- 4 x 24 h in 100 %igem Alkohol
- 1 x 24 h in Xylol im Vakuum
- 1 x 72 h in Xylol im Vakuum

Die nun entwässert und entfetteten Knochenfragmente wurden in noch flüssiges Methylmetacrylat (MMA) gelegt und im Vakuum bei 4°C für 7 d infiltriert. Zur Herstellung des MMA diente folgende Rezeptur: Methacrylacid-methylester (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz), Dibutylphthalat (Merck-Schuchardt® OHG, Hohenbrunn, Deutschland) und Perkadox 16 (Dr. Grogg Chemie AG, Stetten, Schweiz) wurden im Verhältnis 89.5:10:0.5 gemischt und 30 Minuten mit einem Magnetrührer homogenisiert. Nach Ablauf der Woche erfolgte die Umbettung in luftdicht verschließbare Plastikdosen und die erneute Einlagerung in den Kühlschrank. Drei Wochen später war das MMA bereits zähflüssig und wurde zur weiteren Polymerisation

in ein Wasserbad verbracht. Die vollständige Aushärtung erfolgte im Wärmeschränk bei 37.5°C.

3.10.1 Anfertigung der Schnitte

Mit Hilfe der Exakt Bandsäge (EXAKT® Band System 300/301, Exakt Apparatebau GmbH & Co KG, Norderstedt, Deutschland) wurden aus den Probenblöcken je zwei Dickschnitte (600 µm) aus der Medianebene gewonnen, wodurch die Schnittebene der Schraubenachse entsprach. Die Schnitte wurden mit 70 %igem Alkohol gereinigt und in Zellstoff gehüllt zur Trocknung und Glättung unter Metallgewichten gelagert. Für die spätere Auswertung erfolgte die Anfertigung einer Mikroradiographie (Abb. 8.1.13) mit einem hochauflösenden Film (Fuji Photo Film Co.®, Ltd. Tokyo, Japan) im Faxitron (27 KV, 11 s, Cabinet x-ray-faxitron series, model 43855 A, Hewlet Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA).

Jeweils ein Dickschnitt diente zur Herstellung eines Fluoreszenzschnittes (Abb. 8.1.8). Dieser wurde hierzu mit einem Schnellkleber (Cementit® Ca 12, Merz + Benteli AG, Niederwangen, Schweiz) auf einem Glas-Objekträger fixiert.

Der zweite Schnitt diente zur Herstellung einer Toluidinblau-Oberflächen-Färbung (Abb. 8.1.9). Der auf einen opaken Acrylglaträger (Perspex GS Acrylglas Opal 1013, Wachendorf AG, Basel, Schweiz) geklebte Schnitt wurde hierzu mit einer Schleifmaschine (Exakt Mikroschleifsystem 400 CS, Exakt Apparatebau GmbH, Norderstedt, Deutschland) bearbeitet und anschließend mittels Farblösung (1 %ige Toluidinblau-O-Lösung mit 0,1 mol Phosphatpuffer pH 8,0) koloriert.

3.11 Histologische Auswertung

3.11.1 Digitalisierung der Dickschnitte

Die Toluidinblau gefärbten Dickschnitte wurden mit Hilfe eines Makroskops (Leica M420®, Leica-microsystems, Heerbrugg, Schweiz) vergrößert und über die auf dem C-Mount montierte Digitalkamera (Leica DC 200®) und dazugehöriger Software (Leica IM 1000®) im TIF-Format abgespeichert.

3.11.2 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte

3.11.2.1 Auswertung der Gewebefractionen relativ zum Gesamtknochen

Die digitalisierten Schnitte wurden mit einem Bildbearbeitungsprogramm (Adobe Photoshop 3.0) einheitlich auf eine 3 cm breite Zone beschnitten, deren Mittelpunkt die

Mitte der Osteotomie darstellte. Die in diesem Bereich befindlichen Gewebe wurden folgendermaßen angefärbt (Abb. 8.1.10):

- Alte Knochenmatrix → Cyanblau
- Neue Knochenmatrix → Waldgrün
- Granulationsgewebe → Pink
- Hintergrund → Beige

Als fibröses Gewebe wurde mesenchymales und vaskuläres Gewebe (inklusive Knochenmark) definiert. Der Hintergrund setzte sich zusammen aus dem Rahmen um die „3 cm Zone“, den Gewebefreien Flächen innerhalb der „3 cm Zone“ und den Schraubenbohrkanälen. Die neue Knochenmatrix am Cis-Kortex wurde Studiendesign - bedingt auf eine Stärke von 2 mm beschnitten, alles darüber hinausgehende wurde als Hintergrund eingefärbt.

Das Auswertungsprogramm Leica Qwin[®] detektierte die eingefärbten Flächen und wies diese in einem Excel Datenblatt aus. Die Summe der drei Gewebefraktionen: alte Knochenmatrix, neue Knochenmatrix und Granulationsgewebe stellten den Gesamtknochen und somit den 100%-Wert dar. Bezogen hierauf hat Excel die Prozentwerte der Gewebefraktionen berechnet.

3.11.2.2 Auswertung der Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen

Um die zuvor als neue Knochenmatrix detektierten Kallusfraktionen in endostalen und periostalen Kallus am Cis- und Trans-Kortex aufschlüsseln zu können, wurden die eingefärbten Dickschnitte wie folgt umgefärbt (Abb. 8.1.11):

- Periostaler Kallus am Trans-Kortex → Cyanblau
- Periostaler Kallus am Cis-Kortex → Waldgrün
- Endostaler Kallus → Pink
- Hintergrund → Beige

Eingefärbt wurde nur das Kallusgewebe außerhalb der Kortizes, die interfragmentäre und intrakortikale neue Knochenmatrix zählten zum Hintergrund.

Das Auswertungsprogramm Leica Qwin[®] detektierte die eingefärbten Flächen und wies diese in einem Excel Datenblatt aus. Als 100 % Bezugsgröße diente ebenfalls der Wert des Gesamtknochens (3.11.2.1), so dass Excel die prozentualen Anteile der Kallusfraktionen bezogen auf den Gesamtknochen berechnen konnte.

3.11.2.3 Auswertung des endostalen Kallus relativ zur Markhöhle

Der Umfang an endostalem Kallus wurde zusätzlich in einer „4 cm Zone“ berechnet. Der Mittelpunkt dieses 4 cm breiten Auswahlrechtecks aus dem Dickschnitt stellte wieder die Mitte der Osteotomie dar.

Der endostale Kallus wurde waldgrün, das Granulationsgewebe pink eingefärbt (Abb. 8.1.12). Die Schraubenbohrkanäle sowie die Restfläche wurden als Hintergrund gewertet. Die Summe aus den detektierten Flächen des endostalen Kallus und des Granulationsgewebes stellte die 100 % Bezugsgröße dar. Excel lieferte den prozentualen Anteil des endostalen Kallus.

3.11.3 Digitalisierung der Fluoreszenzschnitte

Die Fluoreszenzschnitte wurden mit einem Mikroskop (Leica DM 6000B[®], Leica CTR 6000[®]), montierter Digitalkamera (Leica DFC 350FX[®]) und dazugehöriger Software (LAS AF 6000[®]) im TIF-Format eingelesen. Mittels der „Stitching-Funktion“ wurden mehrere Einzelbilder entlang der Osteotomielinie zu einem fest definierten Auswahlrechteck zusammengefügt. Diese Auswahl wurde einzeln mit den verschiedenen Farbfiltern durchleuchtet und zum Schluss als Summationsbild übereinander gelegt (Abb. 8.1.8). Zur Anwendung kamen folgende Filter der Firma Leica:

- L5 für Calcein-Grün
- N3 für Xylenol-Orange
- D für Oxytetracyclin
- A4 für Calcein-Blau

3.11.4 Makroskopische Beurteilung der Fluoreszenzschnitte

Die Tif-Bilder wurden in dem Fotobearbeitungsprogramm (Adobe Photoshop 3.0) geöffnet und makroskopisch beurteilt.

3.12 Radiologische Auswertung

3.12.1 Mikro-CT Untersuchung

Die μ -CT Untersuchungen wurden von der b-cube AG (Zürich, Schweiz) durchgeführt. Die in 70%igem Alkohol konservierten Knochenproben wurden mit einem Mikro-Computertomographen (μ CT 80, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) gemessen. Die Röntgenröhre des Gerätes wurde mit 70 kVp Energie betrieben. Die Belichtungszeit

während der Aufnahme der Projektionen war auf 200 ms eingestellt und alle Projektionen wurden zweimal wiederholt und dann gemittelt. Die Messungen wurden mit einer isotropen nominalen Auflösung von 50 μm aufgenommen.

Die Proben wurden während der Messung so orientiert, dass die Längsachse der Tibia mit der Rotationsachse der Messmaschine übereinstimmte. Pro Probe wurde eine Messhöhe von 40 mm vorgegeben, was einer Messzeit von 3.3 Stunden entsprach. Das in den gewonnenen Datensätzen vorhandene Rauschen wurde mit Hilfe eines Gaußschen 3D Filters ($\sigma = 1.2$, Filterträger = 1) reduziert. Anschließend wurde der Knochen von seinem Hintergrund mittels eines globalen Schwellenwertverfahrens isoliert. In den gewonnen Daten wurden drei verschiedene Analysevolumina festgelegt: Kallus außerhalb des Tibia Schaftes (periostal), Kallus innerhalb des Tibia Schaftes (endostal) sowie Kallus um das Implantat herum (periostaler Kallus plattennah). Um den Kallus außerhalb und innerhalb des Schaftes zu trennen, wurde der Tibia Schaft von Hand konturiert (Abb. 8.1.15). Die quaderförmige Analyseregion (fixes Volumen) zur Bestimmung des periostalen plattennahen Kallus (Abb. 8.1.14) wurde dort platziert, wo der Kallus in der Nähe der Fixationsplatte wieder in die originale Form des Schaftes übergeht.

Als 100 % Bezugsgröße diente das Gesamtmessfenster/Totalvolumen (TV [mm^3]) der Röhre. Die erhobenen Volumina der verschiedenen Kallusfraktionen (BV [mm^3]) wurden in Bezug zum Totalvolumen gesetzt (BV/TV [%]). Somit konnten die prozentualen Anteile der verschiedenen Analyseregionen statistisch ausgewertet werden.

3.12.2 Auswertung der Radiographien

Alle angefertigten Röntgenbilder (0w, 3w, 6w, 9w, 12w) wurden durch zwei diplomierte Spezialisten der Radiologie (ECVDI) semiquantitativ ausgewertet. Um eine unvoreingenommene Auswertung zu gewährleisten war den Radiologen die jeweilige Gruppenzugehörigkeit der chronologisch ausgewerteten Bilder nicht bekannt (Blindstudie). Die Bewertung erfolgte anhand des folgenden Auswertungsschemas (Abb. 8.1.16 & Abb. 8.1.17):

Auf der kraniokaudalen (AP) Aufnahme wurde die Spaltbreite in mm am Cis- (A) und Trans-Kortex (B) gemessen. Gemessen wurde jeweils der Abstand der zwei durch die Osteotomie erzeugten Schnittflächen voneinander; sprich - das sich entwickelnde Kallusgewebe wurde nicht berücksichtigt. Anschließend wurde der Grad der

Kallusbildung im Osteotomiespalt (C+D) auf einer Skala von null bis drei beurteilt. Fehlende Verschattung (schwarz) wurde als fehlender Kallus, entsprechend dem Wert null gewertet; eine schwache Verschattung (dunkelgrau) wurde als schwach mineralisierter Kallus, entsprechend dem Wert eins gewertet; eine mäßige Verschattung (hellgrau) wurde als mäßig mineralisierter Kallus, entsprechend dem Wert zwei gewertet. Eine Verschattung mit gleicher Dichte wie der Kortex wurde als voll mineralisierter Kallus, entsprechend dem Wert drei gewertet.

Tabelle 3.12.2-1: Punktwertsystem für die Kallusdichte [0-3]

Score	Kallusdichte	Färbung
0	keine Verschattung = kein Kallus	schwarz
1	schwache Verschattung = schwach mineralisiert	dunkelgrau
2	mäßige Verschattung = mäßig mineralisiert	hellgrau
3	gleiche Verschattung wie Kortex = voll mineralisiert	weiß

Nach demselben Punktwertsystem wurden auch die Grade der periostalen (F+J) und endostalen (H+L) Kallusbildung am Cis- und am Trans-Kortex festgelegt. Der Umfang des periostalen (E+I) und des endostalen (G+K) Kallus am Cis- und Trans-Kortex wurde mit einem Wert zwischen null und vier beschrieben. Fehlender Kallus entsprach dem Wert null; minimaler Kallus, der die Osteotomielinie nicht überragt, dem Wert eins; ein die Osteotomiestelle überragender, jedoch noch nicht vollständig überbrückender Kallus dem Wert zwei; eine vollständige Überbrückung dem Wert drei, und eine vollständige Kallusbrücke, die in ihrem Umfang bereits wieder zurückgegangen ist (engl. modeling), dem Wert vier. In der ML-Aufnahme wurde mit Hilfe derselben Punktesysteme Umfang und Röntgendichte des Kallus kranial (M+N) und kaudal (O+P) der Platte bewertet.

Tabelle 3.12.2-2: Punktwertsystem für den Kallusumfang [0-4]

Score	Kallusumfang
0	fehlender Kallus
1	minimaler Kallus, nicht in den Osteotomiespalt hineinreichend
2	deutlicher Kallus, in den Osteotomiespalt hineinreichend
3	Kallus mit kompletter Überbrückung des Osteotomiespals (bridging)
4	vollständige Kallusbrücke, aber bereits im Rückbau (modeling)

3.12.3 Auswertung der Mikroradiographien

Auf den entwickelten Röntgenfilmen (Abb. 8.1.13) wurde die Mitte der Osteotomie ermittelt und dann jeweils 20 mm proximal und distal eine weitere Linie mit Bleistift

aufgetragen. Mit Hilfe dieser drei Parallelen und einem Geodreieck wurden dann folgende Parameter in mm-Werten erhoben: Der Höchstwert der periostalen Kallusdicke am Cis- und Trans-Kortex, wobei die Dicke am Cis-Kortex Studiendesign bedingt maximal einen Wert von 2 mm annehmen konnte. Es folgte das Vermessen des Knochen- und des Markhöhlendurchmessers proximal und distal jeweils auf Höhe der 20 mm Linie; als Grenzlinien dienten die originären Kortizes. Nach demselben Prinzip wurden die Kortexdicken proximal und distal am Cis- und Trans-Kortex erhoben. Abschließend wurde die Spaltbreite am Cis- und Trans-Kortex vermessen. Im Gegensatz zur Auswertung der Spaltbreite anhand der originären Schnittflächen auf den Radiographien (siehe 3.12.2) wurde im Fall der Mikroradiographien der solide durchbaute Spalt beurteilt. War die Osteotomie mindestens an einer Stelle knöchern durchbaut, so ging die Spaltbreite mit einem Wert von 0 mm in die Auswertung ein. Lag hingegen kein Spaltschluss vor, so wurde der Restspalt an seiner breitesten Stelle von Kallusgrenze zu Kallusgrenze vermessen.

3.13 Statistische Analyse

Die gewonnenen und errechneten Werte wurden mit einem Statistikprogramm (SPSS® Base für Mac OS X, Version 18.0, Chicago, Illinois) analysiert. Die quantitativen Daten der Biomechanik, der Histomorphometrie, des MikroCT und der Mikroradiographien wurden einer faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) unterzogen. Hierbei wurden die Daten der deskriptiven Statistik (Mittelwerte und Standardabweichungen) ermittelt. Die Post Hoc Tests wurden nach Bonferroni durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde hierbei als statistisch signifikant eingestuft. Die Korrelationen wurden nach Pearson ermittelt, auch hier galt ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant.

Zur Auswertung der Röntgenverlaufsuntersuchungen wurden die semiquantitativen Daten aus der Radiographienbeurteilung einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen unterzogen. Abschließend fand ein Gruppenvergleich nach ANOVA statt. Auch bei diesen beiden Auswertungen galt der p-Wert $< 0,05$ als statistisch aussagekräftig.

4 Resultate

4.1 Operation

Die Operation konnte bei allen 37 Schafen wie geplant durchgeführt werden und die Tiere erwachten komplikationslos aus der Narkose. Die Schräg-Osteotomie, das Einbringen der 333 Dynamischen Verriegelungsschrauben nach Vorschneiden mit herkömmlichen Kopfverriegelungsschrauben und auch der Wundverschluss verliefen problemlos.

4.2 Postoperative Phase

Die operierten Tiere tolerierten die Cast-Verbände sehr gut, eine Schonung der Gliedmasse trat nur während der Gewöhnungsphase in den ersten ein bis zwei Tagen auf.

Bei dem Schaf 4356 (G7-12w) wurde bei dem routinemäßigen Verbandswechsel sechs Wochen post Op eine Nahtdehiszenz festgestellt. Die Naht hatte sich proximal auf der Strecke von einem Zentimeter geöffnet, so dass der Blick auf das Implantat möglich war. Daraufhin wurde der freiliegende Faden entfernt, der Wundrand aufgefrischt, das Tier unter eine viertägige Antibiose (7 mg/kg KGW, Clamoxyl, Pfizer, Zürich, Schweiz) gestellt und der Cast-Verband inklusive einer Silber-Ionen-Wundauflage (SeaSorb-Ag, Coloplast A/S, Humlebæk, Dänemark) alle fünf Tage erneuert. Im Weiteren Verlauf verheilte die Wunde ohne Probleme und in den Röntgenuntersuchungen und bei der Explantation konnten keine Abweichungen der Wund- und Knochenheilung festgestellt werden

Das Schaf 4351 (G8-6w) zeigte röntgenologisch während der Routinekontrolle drei Wochen post Op ein Implantatversagen in Form einer verbogenen Platte und einem Bruch der proximalen Schrauben an Position P4 und P5. Dieses Tier wurde nach radiologischer Diagnosestellung umgehend euthanasiert und in der Studie durch das Schaf 4367 (G8-6w) ersetzt. Somit gingen nur 36 der 37 operierten Tiere in die Auswertung ein.

4.3 Biomechanische Testung

Von den 36 isolierten Tibiae konnten 34 erfolgreich getestet und ihre Steifigkeit in Relation zu der intakten contralateralen Gliedmasse dargestellt werden. Bei Schaf 4354 (G8-6w) lag eine Nonunion vor, so dass dieser Knochen mit einer relativen Steifigkeit

von 0 % in die Auswertung einging. Die Nr. 4353 (G8-6w) versagte aufgrund einer Malunion bereits bei 5.85 Nm und wurde somit mit einem vergleichsweise niedrigen Wert von 19 % berücksichtigt. Bei dem Tier 4359 (G7-12w) zeigte sich beim Entfernen der Schrauben, dass der Kopf der an Position P2 befindlichen Schraube abgebrochen war. Die Gewindehülse wurde im Knochen belassen, da ein Ausbohren dieser den Knochen traumatisiert und somit künstlich geschwächt hätte.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4.3 und in der Grafik 8.2.2 dargestellt:

Tabelle 4.3: Ergebnisse der Torsionssteifigkeitsmessungen [Nmm/°]:
Mittelwerte, Standardabweichungen, Min- und Maximalwerte der operierten Gliedmasse
relativ zur gesunden Gegenseite [%]

Gruppe	Zeitraum	Mittelwert	Stabw	Min	Max
G6	6 Wochen	66.0	19.4	44.5	95.9
	12 Wochen	95.5	13.6	82.1	117.8
G7	6 Wochen	78.0	25.9	32.5	99.9
	12 Wochen	85.9	6.0	79.2	92.4
G8	6 Wochen	48.5	32.9	0.0	82.6
	12 Wochen	92.7	12.9	80.9	117.2

Nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Wochen zeigte die 1 mm Spalt Gruppe (G7-6w) die höchste Torsionssteifigkeit, gefolgt von der 0 mm (G6-6w) und der 3 mm Spalt Gruppe (G8-6w). Unter den zwölf Wochen Gruppen verzeichnete die Gruppe G6-12w die höchste Torsionssteifigkeit, gefolgt von den Gruppen G8-12w und G7-12w. Alle drei zwölf Wochen Gruppen weisen eine höhere Drehsteifigkeit gegenüber den sechs Wochen Gruppen auf; signifikant war dieser Unterschied jedoch nur bei Gruppe G8 ($p=0.012$).

4.4 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte

4.4.1 Auswertung der Gewebefractionen relativ zum Gesamtknochen

Die mittels Histomorphometrie ermittelten prozentualen Anteile der drei Gewebefractionen am Gesamtknochen sind in der folgenden Tabelle 4.4.1 dargestellt:

Tabelle 4.4.1: Ergebnisse der Histomorphometrie: Mittelwerte und Standardabweichungen des Flächenanteils der jeweiligen Gewebefraction relativ zum Gesamtknochen [%]

Gruppe	Zeitraum	neue Knochenmatrix	alte Knochenmatrix	Granulationsgewebe
G6	6 Wochen	15±4	34±5	51±6
	12 Wochen	24±5	32±5	44±8
G7	6 Wochen	21±9	32±4	47±6
	12 Wochen	17±3	32±4	51±3
G8	6 Wochen	15±3	28±5	57±6
	12 Wochen	29±5	26±2	45±6

Unter den sechs Wochen Gruppen wies G7-6w den größten Anteil an neuer Knochenmatrix auf. Bei den zwölf Wochen Gruppen war der Wert der Gruppe G8-12w am höchsten. Während der Umfang an neuer Knochenmatrix in der Gruppe G7 nach zwölf Wochen geringer ausfiel als nach 6 Wochen, erhöhte sich dieser in der Gruppe G6 mit einer klaren Tendenz ($p=0.078$) und in der Gruppe G8 signifikant ($p=0.001$). Vergleicht man die Knochen der Gruppen G7 und G8 zwölf Wochen post Op miteinander, so konnte bei G8-12w wesentlich ($p=0.005$) mehr neue Knochenmatrix nachgewiesen werden.

Der Flächenanteil an alter Knochenmatrix lag bei den Gruppen G6 und G7 sechs Wochen post Op auf gleichem Niveau, der Anteil der Gruppe G8-6w fiel etwas kleiner aus. Betrachtet man den Unterschied zwischen den sechs und den zwölf Wochen Gruppen, so kam es zum Stagnieren, beziehungsweise zu einem geringfügigen Rückgang.

Bei allen drei Gruppen nahm das Granulationsgewebe sechs Wochen post Op zwischen 47 und 57 % der Knochenfläche ein. Während sich dieser Anteil zwischen den beiden Beobachtungszeiträumen bei der Gruppe G7 erhöhte, minderte er sich tendenziell in der Gruppe G6 und signifikant in der Gruppe G8 ($p=0.030$).

Über die Beobachtungszeiträume hinweg korrelierte die Menge an Granulationsgewebe stark negativ mit der Menge an neuer Knochenmatrix (6 Wo post Op: $r=-0.745$; $p=0.000$; 12 Wo post Op: $r=-0.719$; $p=0.001$).

4.4.2 Auswertung der Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen

Die Tabelle 4.4.2 und die Grafik 8.2.3 zeigen die mittels Histomorphometrie ermittelten prozentualen Flächenanteile der drei Kallusfraktionen am Gesamtknochen:

Tabelle 4.4.2: Ergebnisse der Histomorphometrie: Mittelwerte und Standardabweichungen des Flächenanteils der jeweiligen Kallusfraktion relativ zum Gesamtknochen [%]

Gruppe	Zeitraum	Gesamt-kallus	periostaler Kallus Cis-Kortex	periostaler Kallus Trans-Kortex	endostaler Kallus
G6	6 Wochen	14.1±3.9	1.7±0.7	7.6±2.9	4.8±5.2
	12 Wochen	18.6±5.7	6.1±1.3	6.2±3.5	6.2±4.0
G7	6 Wochen	20.7±8.7	1.3±0.6	9.4±4.7	9.9±4.6
	12 Wochen	9.4±4.2	2.3±1.3	6.1±4.6	1.1±0.7
G8	6 Wochen	13.2±2.1	1.0±0.6	9.5±2.6	2.7±1.8
	12 Wochen	22.6±4.6	5.2±3.4	8.3±4.8	9.1±3.9

Der relative Anteil an Gesamtkallus war bei der Gruppe G7-6w mit Abstand am höchsten, Gruppe G6-6w und G8-6w folgten auf niedrigerem Niveau. Dieser Anteil fiel bei der Gruppe G7-12w signifikant ($p=0.013$) niedriger aus, wohingegen die Gruppen G6 und G8 zum Zeitpunkt zwölf Wochen post Op höhere Werte erreichten.

Der periostale Kallus an der Cis-Kortex machte nach sechs Wochen in allen drei Gruppen einen Anteil zwischen 1.0 und 1.7 % aus. Die zwölf Wochen Gruppen von G6 ($p=0.001$) und G8 ($p=0.002$) wiesen signifikant höhere Werte, die der Gruppe G7 nur tendenziell höhere Werte auf. Vergleicht man die zwölf Wochen Gruppen untereinander, so entwickelte G6 wesentlich ($p=0.005$) mehr ciskortikalen Kallus als G7.

Betrachtet man den relativen Umfang an periostalem Kallus am Trans-Kortex nach sechs Wochen, so fand sich der Größte bei G8, knapp gefolgt von G7 und der Geringste bei G6. Bei den zwölf Wochen Gruppen hingegen fiel der prozentuale Anteil des Kallus am Trans-Kortex bezogen auf den Gesamtknochen bei allen drei Gruppen geringer aus. Die Differenz war bei der Gruppe G7 am größten gefolgt von G8 und G6.

Den größten Anteil an endostalem Kallus zum Zeitpunkt sechs Wochen post Op verzeichnete G7. Deutlich weniger wiesen G6 und G8 auf. zwölf Wochen post Op fiel der Anteil des endostalen Kallus in der Gruppe G7 signifikant kleiner ($p=0.004$) aus, wohingegen die Gruppen G6 und G8 eine Steigerung aufwiesen.

Untersucht man die Abhängigkeiten der Kallusfraktionen untereinander, so zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Gesamtkallus und endostalem Kallus (6 Wo post Op: $r=+0.840$; $p=0.000$; 12 Wo post Op: $r=+0.820$; $p=0.000$).

4.4.3 Auswertung des endostalen Kallus relativ zur Markhöhle

Die Tabelle 4.4.3 zeigt die mittels Histomorphometrie ermittelten Flächenanteile des endostalen Kallus im Bereich der Markhöhle:

Tabelle 4.4.3: Ergebnisse der Histomorphometrie: Mittelwerte und Standardabweichungen des Flächenanteils des endostalen Kallus relativ zur Markhöhle [%]

Gruppe	Zeitraum	endostaler Kallus
G6	6 Wochen	14±15
	12 Wochen	15±9
G7	6 Wochen	23±9
	12 Wochen	4±2
G8	6 Wochen	8±7
	12 Wochen	19±8

Zum Zeitpunkt sechs Wochen post Op zeigte die Gruppe G7 den größten relativen Umfang an endostalem Kallus, gefolgt von den Gruppen G6 und G8. Zwölf Wochen post Op wies G7 jedoch einen signifikant ($p=0.022$) kleineren Prozentwert für den endostalen Kallus auf, womit diese Gruppe zu diesem Zeitpunkt den geringsten relativen Flächenanteil unter den drei Gruppen aufwies. Der endostale Kallus der Gruppe G6 stagnierte, bei der Gruppe G8 erfolgte eine Zunahme.

4.5 Makroskopische Beurteilung der Fluoreszenzschnitte

In den Fluoreszenzschnitten der sechs Wochen Gruppe von G6 dominierten die Calcein Grün und Xylenol Orange Einlagerungen periostal am Trans-Kortex. Ciskortikal war eher weniger zu detektieren. Die Spaltüberbrückung erfolgte in allen Schnitten durch die Xylenol Orange gefärbte Kallusfraktion. Drei (3/6) Schnitte zeigten zusätzlich deutliche Fluoreszenzbanden im endostalen Bereich. Die zwölf Wochen Tiere dieser Gruppe zeigten eine deutlich breitere ciskortikale Kallusmanschette, bestehend aus der Calcein Grün und Xylenol Orange Fraktion. Oxytetracyclin und Calcein Blau lagerten sich hauptsächlich inter- und intrakortikal ein. Zusätzlich jedoch auch als Remodellingsaum in allen drei Kallusfraktionen.

Die Gruppe G7 zeigte eher eine verminderte Aktivität der ersten beiden Fluoreszenzmarker, erst Oxytetracyclin und Calcein Blau zeigten neun und zwölf Wochen post Op stärkere Banden.

Bei der Gruppe G8 war ebenfalls eine verminderte Aktivität des Calcein Grüns am Cis-Kortex festzustellen. Der Spaltschluss erfolgte teilweise in der Xylenol Orange Phase, in den meisten Schnitten aber erst in der Oxytetracyclin oder Calcein Blau Phase.

4.6 Auswertung der Mikro-CT Untersuchungen

Die Ergebnisse der Mikro-CT Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle 4.6 aufgeführt:

Tabelle 4.6: Ergebnisse der Mikro-CT Untersuchung: Mittelwerte und Standardabweichungen des Flächenanteils der jeweiligen Kallusfraktion bezogen auf das Messfenster [%]

Gruppe	Zeitraum	Gesamt Kallus	endostaler Kallus	periostaler Kallus Gesamt	periostaler Kallus Plattennah	periostaler Kallus Plattenfern
G6	12 Wochen	8.5±4.0	1.4±0.6	7.1±3.6	3.6±2.1	3.4±1.8
G7	12 Wochen	7.7±3.2	0.9±0.4	6.8±3.4	2.6±1.5	4.2±2.0
G8	12 Wochen	11.1±2.9	2.0±0.6	9.1±2.6	5.0±1.6	4.1±2.1

Betrachtet man den Gesamtkallus zwölf Wochen post Op, so verfügten die Knochen der Gruppe G8 über die größte Menge an Kallusgewebe, gefolgt von G6 und G7.

Auf den endostalen Kallus spezifiziert, zeigte ebenfalls die Gruppe G8 den höchsten Wert und es folgten G6 und G7 in gleicher Weise, wobei der Unterschied von G8 zu G7 signifikant ($p=0.008$) war.

Auch unter dem Aspekt des Umfangs an periostalem Kallus erzielte die Gruppe G8 die höchsten Werte, wieder gefolgt von G6 und G7. Aufgeschlüsselt nach Plattennah und Plattenfern, fand sich auch bei den Plattennahen Werten die Reihenfolge $G8 > G6 > G7$ wieder. Plattenfern hingegen zeigte die Gruppe G7 den größten prozentualen Anteil, gefolgt von G8 und G6.

In der Korrelation nach Pearson zeigte sich eine starke Abhängigkeit zwischen dem Gesamtkallus und dem periostalen Kallus ($r=+0.984$; $p=0.000$) und hier besonders dem Plattennahen Kallus ($r=+0.900$; $p=0.000$).

4.7 Auswertung der Radiographien

4.7.1 Varianzanalyse mit Messwiederholungen G6-6w

Tabelle 4.7.1: Ergebnisse der Radiographien-Beurteilung: Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelparameter zu den 3 Zeitpunkten [mm]/[Score: 0-3/0-4]

	Parameter	Gruppe: G6-6 Wochen		
	Zeitpunkt post Op	0 Wo	3 Wo	6 Wo
AP	Spaltbreite am Cis-Kortex [mm]	0.7±0.3	1.2±0.3	0.8±0.3
	Spaltbreite am Transcortex [mm]	0.8±0.3	0.8±0.3	0.6±0.2
	Kallusdicke im Spalt am Cis-Kortex [0-3]	0.0	0.8±0.8	0.5±0.8
	Kallusdicke im Spalt am Trans-Kortex [0-3]	0.0	1.5±0.8	0.8±1.0
	Kallusumfang am Cis-Kortex periostal [0-4]	0.0	0.0	1.4±1.3
	Kallusdicke am Cis-Kortex periostal [0-3]	0.0	0.0	0.8±0.8
	Kallusumfang am Cis-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.2±0.4	2.2±0.4
	Kallusdicke am Cis-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.2±0.4	2.0±0.0
	Kallusumfang am Trans-Kortex periostal [0-4]	0.0	1.7±0.5	2.7±0.4
	Kallusdicke am Trans-Kortex periostal [0-3]	0.0	1.2±0.3	2.1±0.2
	Kallusumfang am Trans-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.8±0.8	2.5±0.8
	Kallusdicke am Trans-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.6±0.5	2.0±0.5
LL	Kallusumfang kranial [0-4]	0.0	0.7±0.6	2.5±0.4
	Kallusdicke kranial [0-3]	0.0	0.7±0.6	1.9±0.2
	Kallusumfang kaudal [0-4]	0.0	1.6±0.5	2.9±0.2
	Kallusdicke kaudal [0-3]	0.0	1.4±0.5	1.9±0.2

Die Spaltbreite am Cis-Kortex hat sich röntgenologisch von Woche null zu Woche drei signifikant ($p=0.000$) auf 1.2 mm geweitet. Ebenso hat die Kallusdicke im transkortikalen Spalt in diesem Zeitraum wesentlich ($p=0.021$) zugenommen. Der Umfang und die Dichte des endostalen Kallus am Cis-Kortex steigerten sich signifikant ($p\leq 0.002$) von Woche drei zu Woche sechs. Das periostale Kallusgewebe am Trans-Kortex präsentierte eine signifikante ($p\leq 0.006$) Zunahme, sowohl an Umfang als auch an Dichte, von Woche null zu Woche drei und von Woche drei zu Woche sechs. Der Kallusumfang endostal am Trans-Kortex und auch dessen Dichte steigerten sich signifikant ($p\leq 0.032$) von Woche drei zu Woche sechs. Auf der laterolateralen Aufnahme präsentierte der kaudale Kallus eine bezeichnende ($p=0.009$) Umfangszunahme zwischen den Zeitpunkten null und drei Wochen und drei und sechs Wochen post Op. Die Dichte steigerte sich im ersten Messabschnitt signifikant ($p=0.014$).

4.7.2 Varianzanalyse mit Messwiederholungen G6-12w

Tabelle 4.7.2: Ergebnisse der Radiographien-Beurteilung: Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelparameter zu den 5 Zeitpunkten [mm]/[Score: 0-3/0-4]

	Parameter	Gruppe: G6-12 Wochen				
	Zeitpunkt post Op	0 Wo	3 Wo	6 Wo	9 Wo	12 Wo
AP	Spaltbreite am Cis-Kortex [mm]	0.8±0.3	1.0±0.3	0.8±0.3	1.0±0.4	0.9±0.5
	Spaltbreite am Trans-Kortex [mm]	0.8±0.3	0.8±0.4	0.8±0.3	1.2±0.3	1.0±0.5
	Kallusdicke im Spalt am Cis-Kortex [0-3]	0.0	0.0	1.3±0.5	1.6±0.5	1.3±0.5
	Kallusdicke im Spalt am Trans-Kortex [0-3]	0.0	1.3±1.0	1.9±0.2	1.9±0.6	1.6±0.5
	Kallusumfang am Cis-Kortex periostal [0-4]	0.0	0.0	1.2±1.6	2.3±1.5	2.0±1.7
	Kallusdicke am Cis-Kortex periostal [0-3]	0.0	0.0	0.6±0.9	1.5±1.1	1.0±1.0
	Kallusumfang am Cis-Kortex endostal [0-4]	0.0	1.5±1.2	2.3±0.8	2.7±1.0	2.8±0.9
	Kallusdicke am Cis-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.7±0.5	2.2±0.5	2.0±0.4	1.7±0.3
	Kallusumfang am Trans-Kortex periostal [0-4]	0.0	2.3±0.5	2.8±0.4	3.4±0.7	3.6±0.7
	Kallusdicke am Trans-Kortex periostal [0-3]	0.0	1.7±0.4	2.5±0.4	2.4±0.4	2.4±0.5
	Kallusumfang am Trans-Kortex endostal [0-4]	0.0	2.6±0.5	2.8±0.4	3.2±0.4	3.5±0.5
	Kallusdicke am Trans-Kortex endostal [0-3]	0.0	1.3±0.3	2.2±0.3	2.6±0.5	2.2±0.5
LL	Kallusumfang kranial [0-4]	0.0	2.3±0.5	3.1±0.5	4.0±0.0	4.0±0.0
	Kallusdicke kranial [0-3]	0.0	1.4±0.4	2.0±0.0	2.1±0.5	2.3±0.6
	Kallusumfang kaudal [0-4]	0.0	2.8±0.3	2.9±0.2	4.0±0.0	4.0±0.0
	Kallusdicke kaudal [0-3]	0.0	1.5±0.6	2.3±0.4	2.6±0.5	1.9±0.4

Die Kallusdicke im Cis-kortikalen Spalt hat sich von Woche drei zu Woche sechs signifikant ($p=0.015$) erhöht. Die Dicke des endostalen Kallus am Cis-Kortex erhöhte sich ebenfalls wesentlich ($p=0.004$) von Woche drei zu Woche sechs. Am Trans-Kortex vergrößerte sich der Umfang an periostalem Kallus signifikant ($p=0.001$) von Woche null zu Woche drei und auch die Dicke des Kallus nahm in dieser Zeit beachtlich ($p=0.002$) zu. Das gleiche Verhalten zeigte der endostale Kallus am Trans-Kortex mit einer signifikanten ($p=0.001$) Zunahme an Umfang und Dicke von Woche null zu Woche drei post Op. Die Kallusdicke erhöhte sich abermals signifikant ($p=0.019$) von Woche drei zu Woche sechs. In der laterolateralen Aufnahme zeigte sich eine

wesentliche ($p=0.032$) Zunahme des kranialen Kallusumfangs von Woche null zu Woche drei.

4.7.3 Varianzanalyse mit Messwiederholungen G7-6w

Tabelle 4.7.3: Ergebnisse der Radiographien-Beurteilung: Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelparameter zu den 3 Zeitpunkten [mm]/[Score: 0-3/0-4]

	Parameter	Gruppe: G7-6 Wochen		
	Zeitpunkt post Op	0 Wo	3 Wo	6 Wo
AP	Spaltbreite am Cis-Kortex [mm]	1.0±0.0	1.0±0.3	0.9±0.2
	Spaltbreite am Trans-Kortex [mm]	0.9±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2
	Kallusdicke im Spalt am Cis-Kortex [0-3]	0.0	0.5±0.8	0.0
	Kallusdicke im Spalt am Trans-Kortex [0-3]	0.0	0.7±0.9	0.0
	Kallusumfang am Cis-Kortex periostal [0-4]	0.0	1.0±1.0	1.0±0.8
	Kallusdicke am Cis-Kortex periostal [0-3]	0.0	0.8±0.8	1.8±0.8
	Kallusumfang am Cis-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.2±0.4	2.2±0.7
	Kallusdicke am Cis-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.2±0.4	1.6±0.4
	Kallusumfang am Trans-Kortex periostal [0-4]	0.0	1.7±0.5	2.7±0.4
	Kallusdicke am Trans-Kortex periostal [0-3]	0.0	1.3±0.4	1.9±0.2
	Kallusumfang am Trans-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.7±0.7	2.3±0.7
	Kallusdicke am Trans-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.6±0.6	1.8±0.4
LL	Kallusumfang kranial [0-4]	0.0	1.5±0.8	2.8±0.4
	Kallusdicke kranial [0-3]	0.0	1.1±0.2	2.1±0.2
	Kallusumfang kaudal [0-4]	0.0	2.2±0.8	2.8±0.4
	Kallusdicke kaudal [0-3]	0.0	1.8±0.5	2.3±0.4

Der endostale Kallus am Cis-Kortex zeigte eine signifikante ($p\leq 0.003$) Zunahme an Umfang und Dicke zwischen Woche drei und Woche sechs. Der periostale Kallus am Trans-Kortex steigerte seinen Umfang und seine Dicke beachtlich ($p\leq 0.038$) sowohl von Woche null zu Woche drei als auch von Woche drei zu Woche sechs. In der laterolateralen Projektion war eine signifikante ($p\leq 0.017$) Umfangs- und Dichtezunahme des kaudalen Kallusgewebes zwischen Woche null und Woche drei festzustellen.

4.7.4 Varianzanalyse mit Messwiederholungen G7-12w

Tabelle 4.7.4: Ergebnisse der Radiographien-Beurteilung: Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelparameter zu den 5 Zeitpunkten [mm]/[Score: 0-3/0-4]

	Parameter	Gruppe: G7-12 Wochen				
	Zeitpunkt post Op	0 Wo	3 Wo	6 Wo	9 Wo	12 Wo
AP	Spaltbreite am Cis-Kortex [mm]	1.4±0.5	1.4±0.4	1.4±0.4	1.3±0.3	1.3±0.3
	Spaltbreite am Trans-Kortex [mm]	1.3±0.4	1.2±0.4	1.1±0.4	1.1±0.5	0.9±0.2
	Kallusdicke im Spalt am Cis-Kortex [0-3]	0.0	0.3±0.5	0.6±0.7	1.3±0.4	1.7±0.4
	Kallusdicke im Spalt am Trans-Kortex [0-3]	0.0	0.7±0.8	0.9±0.9	2.0±0.3	1.9±0.2
	Kallusumfang am Cis-Kortex periostal [0-4]	0.0	0.2±0.4	1.2±1.1	1.4±0.9	1.3±1.2
	Kallusdicke am Cis-Kortex periostal [0-3]	0.0	0.2±0.4	1.0±1.0	1.4±0.9	1.2±1.0
	Kallusumfang am Cis-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.2±0.4	0.8±0.8	0.8±0.8	0.6±0.8
	Kallusdicke am Cis-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.2±0.4	0.7±0.5	0.6±0.5	0.4±0.5
	Kallusumfang am Trans-Kortex periostal [0-4]	0.0	2.3±0.3	2.8±0.3	3.5±0.5	4.0±0.0
	Kallusdicke am Trans-Kortex periostal [0-3]	0.0	1.5±0.3	2.3±0.4	2.3±0.3	2.1±0.5
	Kallusumfang am Trans-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.7±0.8	1.4±0.8	1.2±0.7	1.1±0.7
	Kallusdicke am Trans-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.4±0.5	1.0±0.7	1.0±0.8	0.5±0.4
LL	Kallusumfang kranial [0-4]	0.0	2.1±0.3	3.0±0.6	4.0±0.0	4.0±0.0
	Kallusdicke kranial [0-3]	0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.2±0.8	2.0
	Kallusumfang kaudal [0-4]	0.0	2.3±0.4	3.0±0.0	3.8±0.4	3.8±0.4
	Kallusdicke kaudal [0-3]	0.0	1.8±0.3	2.3±0.4	2.2±0.5	1.8±0.7

Bei der Gruppe G7-12w zeigte der periostale Kallus am Trans-Kortex eine wesentliche ($p \leq 0.046$) Zunahme an Umfang und Dichte von Woche null zu Woche drei und von Woche drei zu Woche sechs. Der kaudale Kallus wies in der laterolateralen Projektion eine signifikante ($p < 0.0001$) Umfangserhöhung von Woche null zu Woche drei und ein signifikantes ($p = 0.041$) Remodelling von Woche sechs zu Woche neun auf. Dieses Kallusgewebe verdichtete sich signifikant ($p = 0.000$) zwischen Woche null und Woche drei.

4.7.5 Varianzanalyse mit Messwiederholungen G8-6w

Tabelle 4.7.5: Ergebnisse der Radiographien-Beurteilung: Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelparameter zu den 3 Zeitpunkten [mm]/[Score: 0-3/0-4]

	Parameter	Gruppe: G8-6 Wochen		
	Zeitpunkt post Op	0 Wo	3 Wo	6 Wo
AP	Spaltbreite am Cis-Kortex [mm]	2.9±0.5	2.9±0.5	2.9±0.5
	Spaltbreite am Trans-Kortex [mm]	2.5±0.5	2.5±0.5	2.3±0.5
	Kallusdicke im Spalt am Cis-Kortex [0-3]	0.0	0.2±0.4	1.6±0.5
	Kallusdicke im Spalt am Trans-Kortex [0-3]	0.0	0.2±0.4	1.1±0.7
	Kallusumfang am Cis-Kortex periostal [0-4]	0.0	0.9±0.9	1.1±0.9
	Kallusdicke am Cis-Kortex periostal [0-3]	0.0	0.7±0.7	0.8±0.7
	Kallusumfang am Cis-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.0	1.9±0.5
	Kallusdicke am Cis-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.0	1.2±0.4
	Kallusumfang am Trans-Kortex periostal [0-4]	0.0	1.5±0.8	2.5±0.5
	Kallusdicke am Trans-Kortex periostal [0-3]	0.0	1.3±0.8	2.0±0.3
	Kallusumfang am Trans-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.7±0.8	2.0±0.0
	Kallusdicke am Trans-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.4±0.5	1.6±0.5
LL	Kallusumfang kranial [0-4]	0.0	0.8±1.3	2.4±0.5
	Kallusdicke kranial [0-3]	0.0	0.5±0.8	1.7±0.4
	Kallusumfang kaudal [0-4]	0.0	2.3±0.6	2.6±0.5
	Kallusdicke kaudal [0-3]	0.0	1.5±0.0	2.0±0.3

Die Dichte des Kallusgewebes im cis- und transkortikalen Osteotomiespalt nahm von Woche drei zu Woche sechs signifikant ($p \leq 0.018$) zu. Umfang und Dichte des endostalen Kallus am Cis-Kortex nahmen ebenfalls von Woche drei zu Woche sechs signifikant ($p \leq 0.003$) zu. Periostal am Trans-Kortex zeigte das Kallusgewebe eine signifikante ($p \leq 0.035$) Umfangszunahme, sowohl von Woche null zu Woche drei als auch von Woche drei zu Woche sechs. Der endostale Kallus am Trans-Kortex präsentierte eine beachtliche ($p \leq 0.031$) Erhöhung des Umfangs und der Dichte von Woche drei zu Woche sechs. In der laterolateralen Aufnahme zeigte der kraniale Kallus eine bezeichnende ($p = 0.018$) Umfangszunahme in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums.

4.7.6 Varianzanalyse mit Messwiederholungen G8-12w

Tabelle 4.7.6: Ergebnisse der Radiographien-Beurteilung: Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelparameter zu den 5 Zeitpunkten [mm]/[Score: 0-3/0-4]

	Parameter	Gruppe: G8-12 Wochen				
	Zeitpunkt post Op	0 Wo	3 Wo	6 Wo	9 Wo	12 Wo
AP	Spaltbreite am Cis-Kortex [mm]	3.3±0.5	3.3±0.5	3.2±0.4	3.0±0.0	2.9±0.2
	Spaltbreite am Trans-Kortex [mm]	2.8±0.4	2.8±0.4	2.3±0.6	2.4±0.5	2.7±0.6
	Kallusdicke im Spalt am Cis-Kortex [0-3]	0.0	0.2±0.4	1.3±0.4	2.1±0.4	2.4±0.4
	Kallusdicke im Spalt am Trans-Kortex [0-3]	0.0	0.2±0.4	1.0±0.6	1.5±0.8	1.6±0.5
	Kallusumfang am Cis-Kortex periostal [0-4]	0.0	0.0	1.3±1.5	1.6±0.9	2.0±1.2
	Kallusdicke am Cis-Kortex periostal [0-3]	0.0	0.0	0.6±0.8	1.5±0.9	1.4±0.9
	Kallusumfang am Cis-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.0	1.0±0.0	1.5±0.5	1.8±0.4
	Kallusdicke am Cis-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.0	1.0±0.0	1.8±0.4	1.8±0.7
	Kallusumfang am Trans-Kortex periostal [0-4]	0.0	1.2±0.8	2.0±0.6	1.7±0.4	2.7±1.0
	Kallusdicke am Trans-Kortex periostal [0-3]	0.0	1.0±0.6	1.8±0.4	2.3±0.7	1.8±0.5
	Kallusumfang am Trans-Kortex endostal [0-4]	0.0	0.2±0.4	1.0±0.5	1.9±0.6	1.9±0.5
	Kallusdicke am Trans-Kortex endostal [0-3]	0.0	0.2±0.4	1.2±0.8	1.5±0.6	1.9±0.6
LL	Kallusumfang kranial [0-4]	0.0	0.7±0.6	2.3±0.5	3.0±0.7	4.0±0.0
	Kallusdicke kranial [0-3]	0.0	0.7±0.6	1.8±0.4	2.1±0.2	1.8±0.6
	Kallusumfang kaudal [0-4]	0.0	1.7±1.0	2.5±0.9	3.2±0.4	3.7±0.5
	Kallusdicke kaudal [0-3]	0.0	1.1±0.4	1.7±0.5	2.3±0.3	2.5±0.3

Die Gruppe G8-12w zeigte ihre einzige Signifikanz ($p=0.041$) in der Zunahme an Umfang und Dichte des periostalen Kallus am Trans-Kortex zwischen Woche drei und sechs.

4.7.7 Statistischer Gruppenvergleich zu den jeweiligen Zeitpunkten

Über alle fünf Untersuchungszeitpunkte hinweg, zeigten sich signifikante Unterschiede in der Spaltbreite am Cis- und Trans-Kortex zwischen der Gruppe 8 und den übrigen zwei Gruppen. Diese Ergebnisse werden nachfolgend nicht im Einzelnen wiedergegeben.

Die direkt nach den Operationen angefertigten Röntgenaufnahmen (0w) zeigten außer in der Rubrik Spaltbreite keine Signifikanzen.

Drei Wochen post Op zeigte die Gruppe G6-12w gegenüber allen anderen Gruppen signifikant ($p \leq 0.006$) mehr endostalen Kallus am Cis- und Trans-Kortex. Ebenfalls wesentlich ($p = 0.030$) mehr Kallus zeigte G6-12w gegenüber G8-12w periostal am Trans-Kortex. Gegenüber G8-12w wies G6-12w eine deutlich ($p = 0.008$) höhere Dichte des endostalen Kallus am Trans-Kortex auf. In der laterolateralen Aufnahme zeigte G7-12w eine signifikant ($p \leq 0.032$) höhere Kallusdichte kranial der Tibia als die Gruppen G6-6w, G8-6w und G8-12w.

Sechs Wochen nach der Operation zeigte G7-6w als einzige Gruppe keinerlei Kallusgewebe im cis- und transkortikalen Spalt. Die Gruppen G6-6w, G6-12w und G7-6w präsentierten am Cis-Kortex signifikant ($p \leq 0.035$) mehr endostalen Kallus als G7-12w und G8-12w, wobei G6-12w G7-12w gegenüber den höchsten p-Wert erreichte ($p = 0.003$). Bei der Kallusdichte des endostalen Kallus am Cis-Kortex zeigten wiederum die Gruppen G6-6w, G6-12w und G7-6w einen beachtlich ($p \leq 0.006$) höheren Score als G7-12w. Am periostalen Trans-Kortex wies G6-12w eine signifikant ($p = 0.034$) höhere Dichte auf als G8-12w. Bezüglich des Umfangs an endostalem Kallus am Trans-Kortex zeigten G6-6w, G6-12w und G7-6w einen wesentlich ($p \leq 0.017$) höheren Wert als G8-12w. Die Dichte dieses endostalen Kallus war bei Gruppe G6-12w tendenziell ($p = 0.059$) höher als bei G8-12w und signifikant ($p = 0.015$) höher als bei G7-12w.

Zum Zeitpunkt neun Wochen post Op präsentierte G8-12w eine signifikant ($p = 0.025$) höhere Dichte des Kallus im cis-kortikalen Spalt als G7-12w. Bei der Betrachtung des Umfangs an endostalen Kallus am Cis-Kortex zeigte G6-12w beachtlich ($p = 0.002$) mehr Kallus als G7-12w. Die Dichte dieses Kallus war bei den beiden Gruppen G6-12w und G8-12w signifikant ($p \leq 0.002$) höher als bei G7-12w. Periostal am Trans-Kortex zeigten G6-12w und G7-12w einen bezeichnend ($p \leq 0.019$) höheren Score als G8-12w. Endostal am Trans-Kortex wies die Gruppe G6-12w einen signifikant ($p \leq 0.001$) höheren Wert für den Kallusumfang gegenüber G7-12w und G8-12w auf. Die Dichte dieses Kallus lag bei G6-12w signifikant ($p = 0.001$) höher als bei G7-12w. In der laterolateralen Ansicht präsentierten G6-12w und G7-12w einen wesentlich ($p \leq 0.015$) höheren Score für den Umfang an Kallus sowohl kranial als auch kaudal der Tibia als G8-12w.

Zwölf Wochen post Op lag die Dichte des Kallusgewebes im ciskortikalen Spalt bei G8-12w auf einem signifikant ($p \leq 0.029$) höheren Niveau als bei G7-12w und G6-12w. Bei Umfang und Dichte des endostalen Kallusgewebes am Cis-Kortex zeigten G6-12w und G8-12w signifikant ($p \leq 0.028$) höhere Werte als G7-12w. Am periostalen Trans-

Kortex präsentierte G7-12w einen beachtlich ($p=0.016$) höheren Score für den Kallusumfang als G8-12w. Endostal hingegen zeigte G6-12w einen signifikant ($p\leq 0.001$) höheren Score als G7-12w und G8-12w. Bei der Dichte des endostalen Kallus wiesen G6-12w und G8-12w bezeichnend ($p\leq 0.001$) höhere Werte auf als G7-12w.

4.8 Auswertung der Mikroradiographien

Die Tabellen 4.8-1 und 4.8-2 stellen die Ergebnisse der Vermessung der Mikroradiographien in mm-Werten dar.

**Tabelle 4.8-1: Ergebnisse der Vermessung der Mikroradiographien:
Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Strukturen [mm]**

Gruppe	Zeitraum	periostale Kallusdicke am Trans-Kortex	periostale Kallusdicke am Cis-Kortex	Aussendurchmesser proximal	Innendurchmesser proximal	Aussendurchmesser distal	Innendurchmesser distal
G6	6 Wochen	6.5±2.7	1.1±0.6	19.8±1.0	9.7±1.5	20.1±0.8	10.7±1.6
	12 Wochen	1.6±1.4	1.5±0.5	19.0±1.8	7.6±3.3	19.1±1.0	10.2±1.7
G7	6 Wochen	6.3±2.6	1.0±0.0	20.2±0.8	10.5±1.0	20.3±0.8	12.0±1.1
	12 Wochen	2.3±1.6	1.2±0.4	19.0±1.3	9.3±0.8	19.3±1.4	10.2±1.6
G8	6 Wochen	6.0±0.6	0.6±0.8	18.3±0.8	10.0±1.4	18.7±1.2	9.8±1.8
	12 Wochen	3.7±2.3	1.7±0.8	19.7±2.3	11.0±1.6	19.4±1.4	10.9±2.1

Die periostale Kallusdicke am Trans-Kortex betrug sechs Wochen post Op bei allen drei Gruppen zwischen 6.0 und 6.5 mm. Zum Zeitpunkt zwölf Wochen post Op zeigten die Gruppen G6 ($p=0.003$) und G7 ($p=0.023$) eine signifikant, die Gruppe G8 eine tendenziell dünnere Kallusmanschette am Trans-Kortex.

Bei den Werten der periostalen Kallusdicken am Cis-Kortex verhielt es sich genau entgegengesetzt. Hier fielen die Werte in allen drei Gruppen zwölf Wochen post Op höher aus als zum Zeitpunkt sechs Wochen post Op. Während in Woche sechs die Gruppe G6 die breiteste Kallusmanschette an der Cis-kortex aufwies, gefolgt von G7 und G8, zeigte in Woche zwölf G8 die dickste Kallusformation ($p=0.052$) vor G6 und G7.

Der proximal gemessene Außendurchmesser der Knochen lag gruppenübergreifend stets zwischen 18.3 und 20.2 mm und unterlag zwischen den zwei Untersuchungszeiträumen Abweichungen von maximal 1.4 mm.

Bei der proximalen Vermessung des Markhöhlendurchmessers zeigten sich größere Varianzen mit einem Spektrum von 7.6 bis 11.0 mm in den sechs und zwölf Wochen Gruppen.

Der distal detektierte Durchmesser der Knochenröhre spiegelte mit Werten zwischen 18.7 und 20.3 mm gleiche Größenverhältnisse wie im proximalen Bereich wieder.

Die distal ermittelten Innendurchmesser der Markhöhle lagen im Wertebereich zwischen 9.8 und 12.0 mm.

**Tabelle 4.8-2: Ergebnisse der Vermessung der Mikroradiographien:
Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Strukturen [mm]**

Gruppe	Zeitraum	Cis-Kortexdicke proximal	Cis-Kortexdicke distal	Trans-Kortexdicke proximal	Trans-Kortexdicke distal	Spaltbreite am Cis-Kortex	Spaltbreite am Trans-Kortex
G6	6 Wochen	5.0±0.8	4.6±0.5	5.1±0.7	4.8±0.8	0.4±0.3	0.1±0.1
	12 Wochen	4.8±0.4	4.3±0.5	4.9±0.8	4.6±0.5	0.0±0.0	0.0±0.0
G7	6 Wochen	5.0±0.6	4.1±0.2	4.7±0.5	4.3±0.4	0.9±0.2	0.6±0.3
	12 Wochen	4.8±0.8	4.7±0.5	4.9±0.7	4.5±0.5	0.0±0.0	0.0±0.0
G8	6 Wochen	4.3±0.5	4.4±0.5	3.9±0.5	4.4±0.7	2.4±1.0	2.0±1.4
	12 Wochen	4.4±1.1	4.2±1.2	4.3±0.8	4.3±0.6	0.0±0.0	0.7±1.6

Die Kortizes, sowohl proximal als auch distal am Cis –Kortex, waren zwischen 4.1 und 5.0 mm stark und zeigten eine geringe Streuung ($p=1$).

Das Spektrum der proximal und distal am Trans-Kortex vermessenen Kortikalisdicken fiel größer aus und erstreckte sich von 3.9 bis 5.1 mm.

Die Spaltbreite am Cis-Kortex fiel in allen drei zwölf Wochen Gruppen kleiner aus als in den vergleichbaren 6 Wochen Gruppen. Dieser Unterschied war bei den Gruppen G7 ($p=0.019$) und G8 ($p=0.000$) signifikant.

Bei der Vermessung der Spaltbreite am Trans-Kortex konnte man ebenfalls durchgehend kleinere Werte bei den 12 Wochen Gruppen gegenüber den sechs Wochen Gruppen feststellen. Die Unterschiede waren hier jedoch geringer und nicht signifikant.

5 Diskussion

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass der Einsatz von Dynamischen Kopfverriegelungsschrauben zu einer deutlichen Kallusformation an der Cis-Kortex führte, die zwölf Wochen post Op eine hohe Torsionssteifigkeit und somit die erfolgreiche Durchbauung der Fraktur zeigte. Die Gruppe mit einer Frakturspaltbreite von 0 mm kristallisierte sich hierbei als die Gruppe mit den besten Ergebnissen heraus.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Tiermodell

Verschiedene Studien haben sich mit der Grundsatzfrage beschäftigt, welches Versuchstier sich am besten für die muskuloskeletale Forschung eignet⁴⁵⁻⁴⁸. Um die Übertragbarkeit auf die Humanmedizin zu ermöglichen, sind Ähnlichkeiten zwischen der gewählten Tierspezies und dem Menschen von Vorteil. Das Schaf zeigt diese Ähnlichkeiten bezüglich Knochenaufbau, -stoffwechsel und -heilung^{45,46,49,50}. Hinzukommt, dass das Schaf aufgrund seiner Körpergröße und seines Körpergewichts den Einsatz der humanmedizinischen Instrumente und Implantatgrößen ermöglicht und somit der gesamte Operationsverlauf als realitätsnaher Testlauf betrachtet werden kann. In der post operativen Phase zeigt das Schaf eine Vollbelastung der Gliedmassen⁴⁶. Dieses stellt eine elementare Voraussetzung für diese Studie dar, denn die Dynamisierung ist auf eine axiale Krafteinwirkung angewiesen¹². Dieses biomechanische Belastungsmodell profitiert zusätzlich davon, dass die Schafstibia, wie die menschliche Tibia, in der Tragachse des Beines liegt und somit vergleichbaren Belastungen ausgesetzt ist⁵¹.

Juvenile Schafe verfügen über ein höheres osteogenetisches Potential⁵². Um unverhältnismäßig gute Ergebnisse zu umgehen und um den „normalen“ Knochenheilungsablauf nachzustellen, sind ausschließlich adulte Tiere in den Versuch eingegangen⁵³.

Limitierend für einen direkten Vergleich zwischen Mensch und Schaf sind systematische Unterschiede in der Osteonentopografie und der Lamellenstruktur der Knochengewebe. Der Einsatz von Hunden oder Primaten wäre unter diesem Aspekt grundsätzlich besser gewesen⁵⁰, verbietet sich aber aus ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen. Dazu kommt, dass Hunde elastischere Knochen aufweisen und deren Knochenheilung deutlich schneller vonstatten geht als beim Schaf

und beim Mensch. Schaf und Mensch entsprechen sich in der Geschwindigkeit der Knochenheilung am ehesten⁵⁴, was letztlich von der Biomechanik der Implantate her gesehen auch einer der gewichtigsten Kriterien darstellt.

5.1.2 Frakturmodell

Wichtig für die Wahl eines geeigneten Frakturmodells ist, dass die Osteotomie als unabhängige Variable im Versuchsaufbau standardisiert und reproduzierbar ist.

Die vorliegende Studie ist in eine größere Reihe von Frakturuntersuchungen eingegliedert und verwendet daher die im gemeinsamen Studiendesign vorgesehene Schräg-Osteotomie (oblique Osteotomie) im 45° Winkel. Hätte diese Projektabhängigkeit nicht vorgelegen, wäre es eine berechtigte Überlegung, ob man nicht anstelle der Schrägfraktur auf eine Querfraktur zurückgreifen sollte^{12,43,44}. Dieses würde das Modell der „parallelen interfragmentären Bewegung“ im Frakturspalt eventuell vereinfachen und die Gefahr der Provokation von Scherbewegungen bei axialer Belastung der schrägen Gleitflächen wäre ausgeschlossen.

Das hier angewandte Frakturmodell basiert auf einer vollends per oszillierender Säge herbeigeführten Osteotomie. Während spontane Frakturen eine unregelmäßige, sich gut verzahnende Frakturlinie aufweisen, entsteht durch die Säge eine glatte Oberfläche. Diese kann ein aneinander Vorbeigleiten der Fragmente im obliquen Modell begünstigen. Zusätzlich können eine thermische Schädigung trotz Spülung und Mikrofrakturen trotzdem jedes Mal frische Sägeblätter verwendet wurden als Folge des Sägevorgangs nicht ganz ausgeschlossen werden. Eine Alternative stellt das von Tepic et al. publizierte Frakturmodell dar⁵⁵. Hier wurde nur eine 1 mm tiefe Sollbruchstelle per oszillierender Säge geschaffen, die eigentliche Fraktur wurde mit Hilfe einer Drei-Punkt-Biegevorrichtung herbeigeführt. Jedoch zeigte sich in der Studie, dass dieses Modell nicht in voller Gänze standardisiert durchgeführt werden kann. Der Operateur muss dazu ein gefühltes händisches Torsionsmoment ausüben, was in einem Fall zur Folge hatte, dass das Tier aufgrund eines unpassenden Frakturverlaufs von der Studie ausgeschlossen wurde. Basierend auf der von Dumont und Kollegen durchgeführten Studie, die zeigen konnte, dass es keine signifikanten Unterschiede im Heilungsverlauf zwischen einem osteotomierten und manuell frakturiertem Knochen gibt, lässt sich die hier durchgeführte Komplettosteotomie rechtfertigen⁵⁶.

Da in der Natur selten eine isolierte Fraktur ohne Weichteilschaden auftritt, wäre es sicher eine berechtigte Überlegung, das Frakturmodell um ein Weichteiltraumamodell zu ergänzen⁵⁷. Jedoch stehen hier noch Untersuchungen aus, inwieweit das angeführte

Modell schon ausgereift genug ist, um als standardisierte und unabhängige Variable Einzug in Versuchsmodelle zu halten.

5.1.3 Untersuchungszeitraum

Weil beim Schaf bereits nach sechs Wochen eine deutliche Kallusbildung nachzuweisen ist^{57,58} und das Remodeling um die zwölfte Woche herum seinen Höhepunkt erreicht^{55,59}, wurden diese zwei Werte als Untersuchungszeiträume gewählt.

5.1.4 Operation

Wie schon im Abschnitt „Tiermodell“ beschrieben, stellen die dem Menschen ähnlichen Gliedmassenproportionen einen großen Vorteil dar. Denn so konnten die originalen Instrumenten- und Implantatsätze genutzt werden, wie sie auch später im Operationsaal beim Menschen zum Einsatz kommen. Durch den Einsatz des Bohrdrahtes inklusive Zentrierbüchse konnte die Platte während des Bohrvorganges sicher in Position gehalten werden. Die genormten Abstandhalter garantierten einen stets gleichbreiten Osteotomiespalt und auch die Sägeschablone konnte die Schnittführung standardisieren. Lediglich die letzten Millimeter des Sägevorgangs mussten wegen des etwas zu kurzen Sägeblattes jeweils freihändig ausgeführt werden, so dass es hier je nach Druck des Operateurs auf das Sägeblatt zu einer gewissen Abflachung der Schnittführung kommen konnte. Hier wäre sicherlich der Einsatz eines längeren Sägeblattes von Vorteil gewesen. Ebenfalls verbesserungswürdig war die Schneidstärke der an sich selbstschneidenden Dynamischen Kopfverriegelungsschrauben. Um nicht Gefahr zu laufen, dass beim Implantationsvorgang ein zu großes Drehmoment auf den Schraubenpin ausgeübt wird, wurden sämtliche Gewinde mit einer herkömmlichen Verriegelungsschraube vorgeschritten. Um diesen zusätzlichen Arbeitsschritt im späteren Einsatz zu sparen, wurden die Schneidnuten zwischenzeitlich entsprechend neu gestaltet.

5.1.5 Postoperative Phase

Der komplikationsarme postoperative Verlauf unterstützt die gewählte Aufstellungsform, die auf den Walking-Cast beschränkte Immobilisierung und das Handling der Tiere im Allgemeinen. Lediglich bei zwei Schafen traten Komplikationen auf, wovon Eine davon die Frakturheilung betraf, während die Andere mit der Nahtdehiszenz vernachlässigt werden konnte ($1/37 = 2\%$); andere Studien berichten von einer 37,5 %igen Verlustrate⁶⁰.

Die bei Schaf 4356 (G7-12w) festgestellte Nahtdehiszenz konnte erfolgreich therapiert werden, so dass die Knochenbruchheilung im Vergleich zu den anderen Tieren weder negativ noch positiv beeinflusst wurde.

Das bei Schaf 4351 (G8-6w) röntgenologisch diagnostizierte Implantatversagen ist ursächlich schwer zu eruieren. Die Annahme liegt nahe, dass ein schreckhaftes Geschehen im Stall zu einem forcierten Aufstehvorgang und somit zu einer Überbelastung des Implantats geführt haben könnte. Denn bei dem schaftypischen Aufstehvorgang werden große Scherkräfte freigesetzt⁶⁰. Um diese Gefahr auszuschließen, hätte man die Tiere die ersten Wochen post Op in eine Entlastungsvorrichtung hängen können^{57,61,62}. Dieses bedeutet aber auf der anderen Seite auch eine etwas unnatürliche Einschränkung der Bewegungsfreiheit⁶¹, die nur bei größeren Defekten angezeigt ist. Da es nur bei einem der insgesamt 37 operierten Tiere zu einem Implantatversagen kam, ist der Verzicht auf eine Hängevorrichtung gerechtfertigt.

5.1.6 Biomechanische Testung

Bisweilen gelten Röntgenkontroll- und klinische Allgemeinuntersuchungen als Goldstandard, um den Verlauf der Frakturheilung zu verifizieren. Da diese Verfahren die Kallusbildung aber nur unvollständig wiedergeben, gibt es Bestrebungen, den Grad der Kallusformation und somit den Grad der Bruchheilung über Steifigkeitsmessungen *in vivo* zu bestimmen⁶³. In der vorliegenden Studie wurde nur die Messung der Torsionssteifigkeit⁶⁴ durchgeführt, um das Knochenpräparat möglichst intakt für die Histologie aufbereiten zu können. Frühere Studien haben jedoch gezeigt, dass eine enge Korrelation zwischen den unterschiedlichen Steifigkeitsmessungen besteht, so dass diese Reduktion auf dieses eine Testverfahren die Aussagekraft nicht schmälert⁶⁵.

Es wurde nur der originäre Knochen getestet, um den Einfluss des Weichteilgewebes auszuklammern⁶³.

5.1.7 Histomorphometrie

Die mit dem Makroskop abfotografierten Bilder wurden anschließend mittels eines Computerprogramms je nach Gewebezugehörigkeit eingefärbt. Diese manuelle Nachbearbeitung der Bilder am Computer könnte als problematische Fehlerquelle angesehen werden. Doch einerseits handelte es sich um eine interaktive Nachbearbeitung unter lichtmikroskopischer Kontrolle am Originalpräparat und andererseits wurde dieser Auswertungsschritt immer von der gleichen Person

durchgeführt. So entstanden reproduzierbare Ergebnisse ohne signifikante Abweichungen⁶⁶.

Durch den relativen Bezug der ermittelten Einzelfraktion auf die Gesamtknochenfläche wird dem individuellen Größenunterschied des Einzeltiers Rechnung getragen.

Als Schwachpunkt dieser Methode könnte man die Reduktion auf die zweidimensionale Ebene erachten, denn dadurch ist man einerseits auf eine exakte Schnittführung bei der Probengewinnung angewiesen, um immer einen vergleichbaren Histologieschnitt aus der Medianebene zu erhalten, und andererseits ist die Extrapolation der Ergebnisse in die dritte Dimension schwierig⁶⁷. Die Kombination mit den Werten der μ CT hingegen, lässt eine gute Kombination in der Interpretation mit den 2-D-Messungen der Histomorphometrie zu.

5.1.8 Mikro-CT

Die soeben angeführte Reduktion auf die 2-D Ebene kann mit Hilfe der computertomografischen Untersuchung ausgeglichen werden.

Beim μ CT handelt es sich um eine etablierte Methode, die eine hochauflösende dreidimensionale Rekonstruktion des Knochenpräparates ermöglicht⁶⁷⁻⁷⁰.

Allerdings ist der apparative⁶⁷ und finanzielle Aufwand recht hoch, so dass in der vorliegenden Studie nur die Knochen der zwölf Wochen Gruppen mit diesem Verfahren ausgewertet wurden und somit ein Vergleich zwischen den sechs und zwölf Wochen Gruppen nicht möglich ist.

5.1.9 Radiographien

Sämtliche im Verlauf der Studie angefertigten Radiographien wurden nach Beendigung des praktischen Teils durch zwei ECVDI diplomierte Radiologen semiquantitativ ausgewertet.

Das angewandte Scoringssystem lässt sich in leicht abgewandelter Form auch in anderen Studien wiederfinden^{71,72}. Das in der Studie gebrauchte Bewertungsverfahren wurde lediglich um die Stufe vier erweitert, um bei schon vorhandener Überbrückung des Osteotomiespaltes den Kallusumfang besser quantifizieren und somit die Remodellingrate mit berücksichtigen zu können.

5.1.10 Mikroradiographien

Durch das Verfahren der Mikroradiographie lassen sich mineralisierte und damit strahlendichte Strukturen abbilden und dieses in einer höheren Auflösung als in den

Verlaufsradiographien. Durch die dünne Schnittebene werden die Strukturen auch nicht überlagert und erlauben somit eine sehr genaue Bewertung von kalzifizierter Knochenmatrix.

Die computergestützte Auswertung dieser Bilder wäre eine denkbare Ergänzung gewesen⁷³; es wurde aber durch die exakte Überschneidung mit der histomorphometrischen Auswertung der Dickschnitte in dieser Studie hierauf verzichtet.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die biomechanische Testung stellt in dieser Studie eines der Hauptkriterien zur quantitativen Bewertung der Knochenbruchheilung dar⁶³. Alle Gruppen zeigten einen chronologischen Anstieg der Steifigkeit, welches als Folge des voranschreitenden Reparationsprozesses als sinnvoll erscheint. Dass Gruppe 8 nach sechs Wochen die geringste Steifigkeit zeigt, hängt höchstwahrscheinlich mit der Weite des Frakturspaltes von 3 mm zusammen. Denn hier muss das Granulationsgewebe in der Entzündungsphase zuerst eine große Strecke überbrücken, bevor es in die stabilisierende reparative Phase übergehen kann¹⁹. Die Spaltweite von 0 mm hingegen scheint unter dem Aspekt der Dehnungstheorie¹⁵ zu klein zu sein, so dass die Kallusbildung erst nach einer wegbereitenden Osteolyse richtig einsetzen kann. Diese Knochenresorption in Form einer Träne (teardrop)⁷⁴ ist deutlich auf den Mikroradiographien zu sehen. Auch die Mikroradiographien der Gruppe G7-6w zeigen diese Lysezentren an den Osteotomienenden der Kortizes, jedoch scheint in dieser Gruppe der deutlich ausgeprägte endostale Kallus die im Gruppenvergleich beste Stabilität zu liefern. Nach der Dehnungstheorie sind die Zellen in der 1 mm Konfiguration einem wesentlich geringeren Dehnungsstress ausgesetzt als bei 0 mm Spaltweite²⁰. Dieses scheint eine schnellere Primärstabilisierung zu ermöglichen.

Zwölf Wochen post Op hingegen zeigt nun aber die 0 mm Gruppe die höchsten Steifigkeitswerte, gefolgt von der Gruppe G8-12w. Diese Abfolge deckt sich mit den von Claes et al. erhobenen Beobachtungen, dass kleinere Osteotomiespalten zu einer verbesserten Revaskularisation und Knochenheilung führen^{24,75}. Die 1 mm Gruppe schneidet entgegen dieser Theorie jedoch schlechter ab als die 3 mm Gruppe. Inwieweit die interfragmentäre Bewegung bei dieser Spaltkonfiguration nach Woche sechs immer noch zu einem so markanten Dehnungsstress im Osteotomiespalt führt, dass das neu gebildete überaus empfindliche Gefäßgeflecht aufgrund dieses Stresses zerreißt⁷⁶ oder aber aufgrund des hohen hydrostatischen Druckes in diesem Gebiet kollabiert und somit die Bruchheilung verzögert wird⁷⁵, bleibt spekulativ.

Es zeigte sich in den histologischen Schnitten, dass die Frakturspalten zwischen den Kortizes auch nach zwölf Wochen nur unvollständig überbrückt waren.

Bei all diesen Überlegungen bleibt zu beachten, dass der Durchmesser der Kallusmanschette einen bedeutenden Einfluss auf die Steifigkeit des Konstruktes ausübt^{24,59}. Dieser war in den Gruppen sehr variabel und ging nicht einzeln in die Auswertung mit ein. Im Allgemeinen dient der Umfang an Kallus als Maßstab für das Fortschreiten der Knochenbruchheilung. Viel Kallusgewebe ist jedoch nicht automatisch mit viel Heilung gleich zu setzen, denn auch eine hypertrophe Nonunion zeigt eine umfangreiche Kallusmanschette⁷⁷. Diese „falsch positiven“ Kallusvolumina konnten aber mit Hilfe der biomechanischen Testung aufgedeckt werden, da die Knochen der Schafe 4353 und 4354 mit ihrer Mal-, beziehungsweise Nonunion nur geringe Steifigkeitswerte erzielten.

Betrachtet man das Gesamtkallusvolumen relativ zum Messfenster, beziehungsweise Gesamtknochen, so zeigte die Gruppe G8-12w sowohl in der Histomorphometrie als auch im μ CT die höchsten Werte. Dieses erscheint sinnvoll, da die 3 mm Gruppe per se über einen größeren Freiraum für Gewebezubildung verfügt²⁴. Auf der anderen Seite spricht ein großes Kallusvolumen zum Zeitpunkt zwölf Wochen post Op für eine eher verlangsamt ablaufende Bruchheilung²⁴, denn andere Studien haben gezeigt, dass in der Woche sechs post Op das Maximum an Kallusformation erreicht ist und von da an das Remodelling dominiert⁷⁸. Dieses zeigte sich besonders deutlich in der Gruppe G7, denn der transkortikale periostale Kallus reduzierte sich in seinem Umfang signifikant ($p=0.023$) zwischen der sechs und der zwölf Wochen Gruppe. Außerdem zeigte G7-12w in der Auswertung der Röntgenbilder einen signifikanten ($p=0.041$) Anstieg des Scores von Woche sechs zu Woche neun, was für das Übertreten in die Remodellingphase spricht.

Aber nicht nur die Menge an Kallus ist von Bedeutung sondern auch dessen Anordnung. Ziel der Studie war es zu zeigen, dass die Dynamisierung eine symmetrischere Kallusmanschette ermöglicht⁷. Grundsätzlich zeigten alle Gruppen ciskortikalen periostalen Kallus in der Histologie. Bei G6-12w war Dieser mit einem Wert von 36.44% relativ zum Gesamtkallus dem Transkortikalen (32.09%) sogar deutlich überlegen. Auch die Auswertung der Mikroradiographien von G6-12w zeigte eine harmonischere Verteilung des periostalen Kallus, der sich annähernd gleichmäßig sowohl an der Cis- als auch an der Trans-Kortex formierte.

Limitierend für die Evaluation der Kallusmenge wirkte sich der im Studiendesign vorgegebene Knochen-Plattenabstand von 2 mm aus. Denn somit war der Maximalwert für den Umfang an periostalem eiskortikalem Kallusgewebe auf 2 mm geeicht. Ob die Tiere bei einem größeren Knochen-Plattenabstand den zusätzlichen Freiraum auch für mehr Kallusformation genutzt hätten, bleibt hypothetisch.

Allerdings wurde der Knochen-Plattenabstand im Studiendesign auf 2 mm begrenzt, da ein größerer Abstand die Biomechanik des Konstrukts kritisch verändert hätte⁷⁹.

Zurückkehrend zu der Frage nach der optimalen Frakturspaltweite lässt sich vereinfacht sagen, dass einfache diaphysäre Frakturen mit einem „maximal“ reduzierten Frakturspalt versorgt werden sollten²⁴. Denn ein vollständiger Spaltschluss unter Belastung provoziert den Kontakt der Fragmente und dieses scheint die Heilung zu fördern und führte auch in dieser Studie zu der höchsten Torsionssteifigkeit (siehe Kap. 4.3) der geheilten Fraktur⁸⁰. Der Begriff „maximal“ muss hier jedoch neu definiert werden, denn im Gegensatz zur konventionellen Osteosynthese bei der mit Kompression gearbeitet wird, meint „maximal“ bei der biologischen überbrückenden Plattenosteosynthese ein spannungsfreies Aneinanderlegen der Frakturenenden. Eine Reduktion auf 0 mm, wie in dem vorliegenden Studiendesign theoretisch vorgesehen, ist *in vivo* im entlasteten Zustand nicht zu erreichen, es bleibt immer ein natürlicher „Mikrorestspalt“ bestehen. Daher haben auch andere Studiengruppen die Spaltweite an der belasteten Gliedmasse gemessen²⁴.

Die DLS Schrauben erlauben eine Mikrobewegung von jeweils 0.2 mm, das heißt in Summe können das proximale und das distale Fragment den Frakturspalt um 0.4 mm einengen. Dieser Betrag scheint sich im optimalen Bereich zu befinden^{24,32,81}.

Die Versorgung von Schrägfrakturen mit DLS Schrauben wirft jedoch eine wichtige Grundsatzfrage auf. In vier von sechs Knochenpräparaten der Gruppe G6-6w zeigten die Mikroradiographien ausgebrochene Knochenstücke lateral am distalen Fragment. Dieses könnte ein Anzeichen dafür sein, dass die Dynamisierung eine zu hohe axiale Last auf die distale Knochenspitze bringt. Diese Beobachtung wirft für die klinische Anwendung die Frage auf, ob eine, wie in dieser Studie erfolgte, sofortige Vollbelastung der Gliedmasse vermieden werden sollte?

5.3 Schlussfolgerung und Perspektiven

„Das Bessere ist der Feind des Guten“⁸²

In Bezug auf die vorliegende Studie kann man dieses Zitat auch umgekehrt gelten lassen: Das Gute ist der Feind des Besseren.

Denn der Versorgungsgrad im Bereich der winkelstabilen Osteosynthesen mit herkömmlichen Verriegelungsschrauben befindet sich schon auf einem dermaßen hohen Niveau⁸³, dass es schwierig ist, hier noch statistisch signifikante Verbesserungen zu erzielen.

Dennoch ist es gelungen, mit der vorliegenden Studie positive Tendenzen der neuen Generation von Verriegelungsschrauben aufzuzeigen. So konnte besonders in der Gruppe sechs gezeigt werden, dass die interfragmentären Bewegungen zu einer deutlichen Kallusformation periostal an der Cis-Kortex führten und die durchbaute Fraktur zwölf Wochen post Op eine annähernd gleich hohe Torsionssteifigkeit wie die intakte Gegenseite zeigte. Diese beiden Parameter sind Indizes für eine erfolgreiche Frakturheilung.

In dieser Studie kristallisierte sich die Frakturspaltbreite von 0 mm als die Gruppe mit den besten Ergebnissen heraus. Allerdings empfiehlt es sich, diese Studie durch eine weitere Tierstudie mit alternierenden Frakturmodellen zu ergänzen, um zu überprüfen, inwieweit sich die *in vitro* erzielten Ergebnisse¹² am echten Knochen reproduzieren lassen?

Grundsätzlich bleibt abzuwarten, inwieweit sich die biologischen Begleitumstände wie Patientenalter, Knochenqualität und das Ausmaß des Weichteiltraumas auf die Heilungsprozesse auswirken.

Es hat sich jedoch in dieser Studie gezeigt, dass es sich bei der DLS um ein ausgereiftes Implantat handelt, das komplikationslos eingebracht und entfernt werden konnte und bis auf einen Fall vom ersten Tag an der Vollbelastung stand hielt. Somit ist der humane Einsatz das nächste Etappenziel¹².

Bis dato haben sich die Fixateur intern Systeme als erfolgreiche Entwicklung in der operativen Knochenbruchversorgung bewährt, die Dynamisierung dieses Systems mittels DLS liefert Entwicklungspotential für die Zukunft.

6 Literaturverzeichnis

1. Wagner M: [Advantages and disadvantages of locked plating]. *Orthopade* 39:149-159,
2. Sommer C, Bereiter H: [Actual relevance of minimal invasive surgery in fracture treatment]. *Ther Umsch* 62:145-151, 2005
3. Hertel R, Eijer H, Meisser A, et al: Biomechanical and biological considerations relating to the clinical use of the Point Contact-Fixator--evaluation of the device handling test in the treatment of diaphyseal fractures of the radius and/or ulna. *Injury* 32 Suppl 2:B10-14, 2001
4. Huang P, Tang P, Yao Q: [Comparison of LCP and locked intramedullary nailing fixation in treatment of tibial diaphysis fractures]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 21:1167-1170, 2007
5. Haas NP: [Callus modulation--fiction or reality?]. *Chirurg* 71:987-988, 2000
6. Henderson CE, Bottlang M, Marsh JL, et al: Does locked plating of periprosthetic supracondylar femur fractures promote bone healing by callus formation? Two cases with opposite outcomes. *Iowa Orthop J* 28:73-76, 2008
7. Lujan TJ, Henderson CE, Madey SM, et al: Locked plating of distal femur fractures leads to inconsistent and asymmetric callus formation. *J Orthop Trauma* 24:156-162,
8. Button G, Wolinsky P, Hak D: Failure of less invasive stabilization system plates in the distal femur: a report of four cases. *J Orthop Trauma* 18:565-570, 2004
9. Gupta RK, Rohilla RK, Sangwan K, et al: Locking plate fixation in distal metaphyseal tibial fractures: series of 79 patients. *Int Orthop*, 2009
10. Hasenboehler E, Rikli D, Babst R: Locking compression plate with minimally invasive plate osteosynthesis in diaphyseal and distal tibial fracture: a retrospective study of 32 patients. *Injury* 38:365-370, 2007
11. Goodship AE, Kenwright J: The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 67:650-655, 1985
12. Dobeles S, Horn C, Eichhorn S, et al: The dynamic locking screw (DLS) can increase interfragmentary motion on the near cortex of locked plating constructs by reducing the axial stiffness. *Langenbecks Arch Surg* 395:421-428,
13. Brunner CF, Weber BG: *Besondere Osteosynthesetechniken* Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
14. Gautier E, Ganz R: [The biological plate osteosynthesis]. *Zentralbl Chir* 119:564-572, 1994
15. Perren SM: Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J Bone Joint Surg Br* 84:1093-1110, 2002
16. Frigg R: Development of the Locking Compression Plate. *Injury* 34 Suppl 2:B6-10, 2003
17. Schutz M, Sudkamp NP: Revolution in plate osteosynthesis: new internal fixator systems. *J Orthop Sci* 8:252-258, 2003
18. McKibbin B: The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg Br* 60-B:150-162, 1978
19. Lieberman JR, Friedlaender GE: *Bone Regeneration and Repair*, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2005
20. Claes L: *Biologie und Biomechanik der Osteosynthese und Frakturheilung. Orthopädie und Unfallchirurgie* up2date 01:329-346, 2006
21. Perren SM: [Biomechanical basis of fracture treatment]. *Orthopade* 21:3-10, 1992

22. Chao EY, Aro HT, Lewallen DG, et al: The effect of rigidity on fracture healing in external fixation. Clin Orthop Relat Res:24-35, 1989
23. Cordey J: Introduction: basic concepts and definitions in mechanics. Injury 31 Suppl 2:S-B1-13, 2000
24. Claes L, Augat P, Suger G, et al: Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. J Orthop Res 15:577-584, 1997
25. Gomez-Benito MJ, Garcia-Aznar JM, Kuiper JH, et al: Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: a computational study. J Theor Biol 235:105-119, 2005
26. Claes LE, Heigele CA: Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. J Biomech 32:255-266, 1999
27. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C, et al: Effects of mechanical factors on the fracture healing process. Clin Orthop Relat Res:S132-147, 1998
28. Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, et al: In vitro effects of dynamic strain on the proliferative and metabolic activity of human osteoblasts. J Musculoskelet Neuronal Interact 1:161-164, 2000
29. Perren SM, Cordey J: [Tissue differences in fracture healing (author's transl)]. Unfallheilkunde 80:161-164, 1977
30. Perren SM: Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. Clin Orthop Relat Res:175-196, 1979
31. Egol KA, Kubiak EN, Fulkerson E, et al: Biomechanics of locked plates and screws. J Orthop Trauma 18:488-493, 2004
32. Kenwright J, Richardson JB, Cunningham JL, et al: Axial movement and tibial fractures. A controlled randomised trial of treatment. J Bone Joint Surg Br 73:654-659, 1991
33. Klein P, Schell H, Streitparth F, et al: The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions. J Orthop Res 21:662-669, 2003
34. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, et al: Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. J Orthop Res 21:1011-1017, 2003
35. Strauss EJ, Schwarzkopf R, Kummer F, et al: The current status of locked plating: the good, the bad, and the ugly. J Orthop Trauma 22:479-486, 2008
36. Fitzpatrick DC, Doornink J, Madey SM, et al: Relative stability of conventional and locked plating fixation in a model of the osteoporotic femoral diaphysis. Clin Biomech (Bristol, Avon) 24:203-209, 2009
37. Kubiak EN, Fulkerson E, Strauss E, et al: The evolution of locked plates. J Bone Joint Surg Am 88 Suppl 4:189-200, 2006
38. Uthoff HK, Poitras P, Backman DS: Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. J Orthop Sci 11:118-126, 2006
39. Stoffel K, Dieter U, Stachowiak G: Biomechanical testing of the LCP-how can stability in locked internal fixators be controlled? Injury 34 (Suppl 2):B11-B19, 2003
40. Gautier E, Sommer C: Guidelines for the clinical application of the LCP. Injury 34 (Suppl 2):B63-B76, 2003
41. Schmidtman U, Knopp W, Wolff C, et al: Ergebnisse der elastischen Plattenosteosynthese einfacher Femurfrakturen beim polytrauma. Unfallchirurg 100:949-956, 1997
42. Stürmer K: Die elastische Plattenosteosynthese, ihre Biomechanik, Indikation und Technik im Vergleich zur rigiden Osteosynthese. Unfallchirurg 99:816-829, 1996

43. Bottlang M, Doornink J, Fitzpatrick DC, et al: Far cortical locking can reduce stiffness of locked plating constructs while retaining construct strength. *J Bone Joint Surg Am* 91:1985-1994, 2009
44. Gardner MJ, Nork SE, Huber P, et al: Stiffness modulation of locking plate constructs using near cortical slotted holes: a preliminary study. *J Orthop Trauma* 23:281-287, 2009
45. Lippuner K, Vogel R, Tepic S, et al: Effect of animal species and age on plate-induced vascular damage in cortical bone. *Arch Orthop Trauma Surg* 111:78-84, 1992
46. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*:S56-65, 1998
47. Newman E, Turner AS, Wark JD: The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone* 16:277S-284S, 1995
48. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, et al: Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139:663-670, 1998
49. Wissing H, Stürmer K, Breidenstein G: Die Wertigkeit verschiedener Versuchstierspezies für experimentelle Untersuchungen am Knochen. *Unfallheilkunde* 212:479-488, 1990
50. Eitel F, Klapp F, Jacobson W, et al: Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology. *Arch Orthop Trauma Surg* 99:59-64, 1981
51. Stürmer KM, Schuchardt W: [New aspects of closed intramedullary nailing and marrow cavity reaming in animal experiments. III. Bone-healing, revascularisation and remodelling (author's transl)]. *Unfallheilkunde* 83:433-435, 1980
52. Hassler W, Zentner J: Radical osteoclastic craniectomy in sagittal synostosis. *Neurosurgery* 27:539-543, 1990
53. Schmitz JP, Hollinger JO, Milam SB: Reconstruction of bone using calcium phosphate bone cements: a critical review. *J Oral Maxillofac Surg* 57:1122-1126, 1999
54. Schenk RK, Perren SM: [Biology and biomechanics of fracture healing in long bones as a basis for osteosynthesis]. *Hefte Unfallheilkd*:29-41, 1977
55. Tepic S, Remiger AR, Morikawa K, et al: Strength recovery in fractured sheep tibia treated with a plate or an internal fixator: an experimental study with a two-year follow-up. *J Orthop Trauma* 11:14-23, 1997
56. Dumont C, Kauer F, Bohr S, et al: Long-term effects of saw osteotomy versus random fracturing on bone healing and remodeling in a sheep tibia model. *J Orthop Res* 27:680-686, 2009
57. Schopohl C: Vergleichende Untersuchung der Frakturheilung mit minimal invasiver Fixateur intern Osteosynthese und gedeckter, unaufgebohrter Marknagelung. Eine tierexperimentelle Untersuchung an der Schafstibia., in *Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin*, 2009
58. Runkel M, Wenda K, Stelzig A, et al: Knochenumbau nach aufgebohrter und unaufgebohrter Marknagelung. *Unfallchirurg* 97:385-390, 1994
59. Markel MD, Wikenheiser MA, Chao EY: Formation of bone in tibial defects in a canine model. Histomorphometric and biomechanical studies. *J Bone Joint Surg Am* 73:914-923, 1991

60. Stern A: Untersuchungen zur Verbesserung der Frakturheilung bei der Plattenosteosynthese durch Beschichtung der Schrauben mit Hydroxylapatit, in Institut für Versuchstierkunde und der Unfallchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover und der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 2001
61. Auer JA, Goodship A, Arnoczky S, et al: Refining animal models in fracture research: seeking consensus in optimising both animal welfare and scientific validity for appropriate biomedical use. *BMC Musculoskelet Disord* 8:72, 2007
62. Klein K: In vivo Studie verschiedener Hydrogele mit variabler Porenstruktur im Vergleich, in Departement Pferde, Musculoskeletal Research Unit (MSRU) der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, 2008
63. Floerkemeier T, Thorey F, Hurschler C, et al: Stiffness of callus tissue during distraction osteogenesis. *Orthop Traumatol Surg Res* 96:155-160,
64. Sharir A, Barak MM, Shahar R: Whole bone mechanics and mechanical testing. *Vet J* 177:8-17, 2008
65. Floerkemeier T, Hurschler C, Witte F, et al: Comparison of various types of stiffness as predictors of the load-bearing capacity of callus tissue. *J Bone Joint Surg Br* 87:1694-1699, 2005
66. Compston JE, Vedi S, Stellon AJ: Inter-observer and intra-observer variation in bone histomorphometry. *Calcif Tissue Int* 38:67-70, 1986
67. Engelke K, Karolczak M, Lutz A, et al: [Micro-CT. Technology and application for assessing bone structure]. *Radiologe* 39:203-212, 1999
68. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, et al: The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 4:3-11, 1989
69. Kapadia RD, Stroup GB, Badger AM, et al: Applications of micro-CT and MR microscopy to study pre-clinical models of osteoporosis and osteoarthritis. *Technol Health Care* 6:361-372, 1998
70. Schmidhammer R, Zandieh S, Mittermayr R, et al: Assessment of bone union/nonunion in an experimental model using microcomputed technology. *J Trauma* 61:199-205, 2006
71. Teschner S: Histologische Untersuchung der Frakturheilung Ein Vergleich von unaufgebohrter Marknagelung und Fixateur intern Stabilisierung in einer tierexperimentellen Studie an der Schafstibia, in Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2007
72. Zorlu U, Tercan M, Ozyazgan I, et al: Comparative study of the effect of ultrasound and electrostimulation on bone healing in rats. *Am J Phys Med Rehabil* 77:427-432, 1998
73. Thorwarth M, Schlegel K, Srouf S, et al: Knöcherne Reparation ossärer Defekte. *Chirurgie* 10:427-436, 2004
74. Olerud S, Danckwardt-Lilliestrom G: Fracture healing in compression osteosynthesis in the dog. *J Bone Joint Surg Br* 50:844-851, 1968
75. Claes L, Eckert-Hubner K, Augat P: The fracture gap size influences the local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *Langenbecks Arch Surg* 388:316-322, 2003
76. Noordeen MH, Lavy CB, Shergill NS, et al: Cyclical micromovement and fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 77:645-648, 1995
77. Müller J, Schenk R, Willenegger H: Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung reaktiver Pseudarthrosen am Hunderadius *Helv Chir Acta* 35:301-308, 1968

78. Stürmer K: Histologie und Biomechanik der Frakturheilung unter den Bedingungen des Fixateur externe. Hefte Unfallheilkunde 200:233-242, 1988
79. Ahmad M, Nanda R, Bajwa AS, et al: Biomechanical testing of the locking compression plate: when does the distance between bone and implant significantly reduce construct stability? Injury 38:358-364, 2007
80. Egger EL, Gottsauner-Wolf F, Palmer J, et al: Effects of axial dynamization on bone healing. J Trauma 34:185-192, 1993
81. Kershaw CJ, Cunningham JL, Kenwright J: Tibial external fixation, weight bearing, and fracture movement. Clin Orthop Relat Res:28-36, 1993
82. Voltaire: Philosophisches Taschenwörterbuch
83. Wolter D, Jürgens C: Winkelstabile Verbindungen bei Osteosyntheseimplantaten. Historische Entwicklung, wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Stand. Trauma und Berufskrankheit 8, 2006

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Anterior-Posterior (Strahlengang)
Cis	diesseits
CT	Computertomograph
D1	Schraubenposition in Platte = erste Schraube distal der Osteotomie
DLS	Dynamic Locking Screw/Dynamische Kopfverriegelungsschraube
ϵ	Interfragmentäre Dehnung
G	Gruppe
IFM	Interfragmentäre Bewegung
i.v.	intravenös
Kap.	Kapitel
KGW	Körpergewicht
LCP	Locking Compression Plate/Verriegelungsplatte
Max	Maximalwert
μ -CT	Mikro-Computertomograph
Min	Minimalwert
ML	Medio-Lateral (Strahlengang)
MMA	Methylmetacrylat
NaCl-Lsg.	Natrium-Chlorid-Lösung
Op	Operation
P1	Schraubenposition in Platte = proximalste (oberste) Schraube
PMMA	Polymethylmetacrylat
s.c.	subkutan
Stabw	Standardabweichung
Trans	jenseits

8 Anhang

8.1 Abbildungen

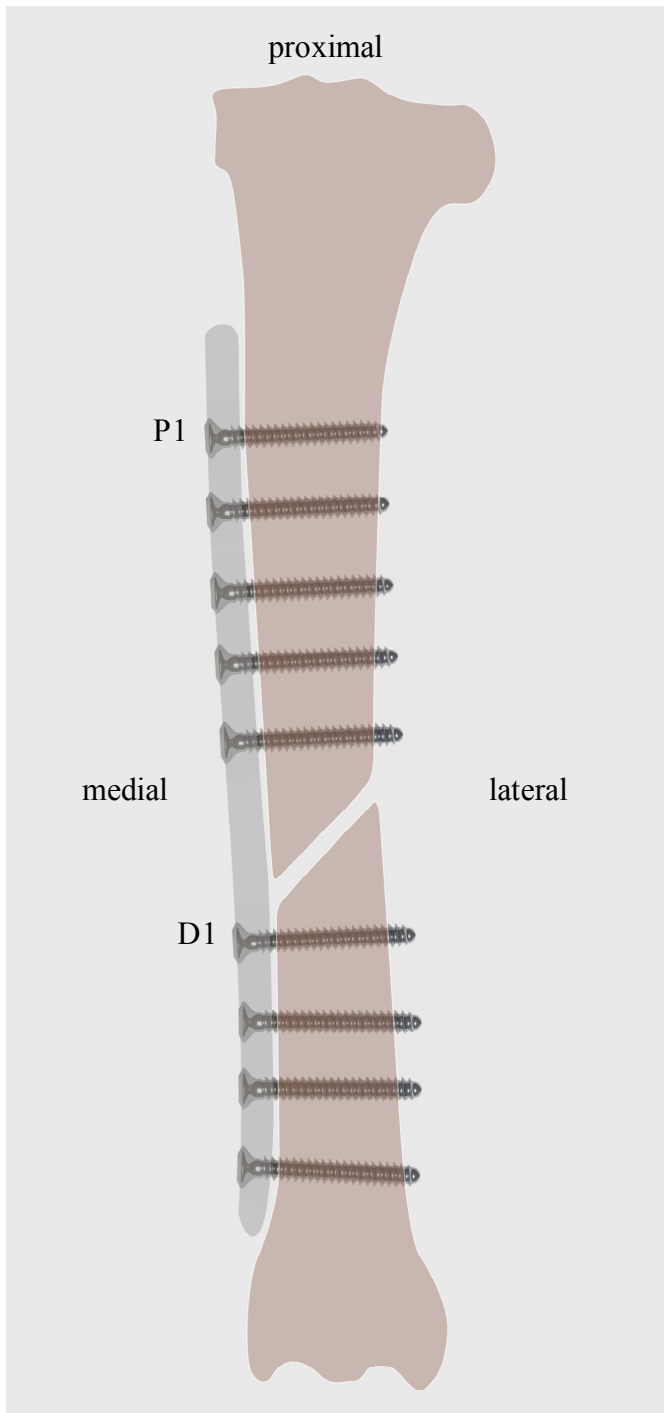


Abb. 8.1.1: Frakturmodell: Schafttibia diaphysär im 45° Winkel durchtrennt und mit LCP-Platte plus 5 DLS-Schrauben proximal (P1-P5) und 4 DLS-Schrauben distal (D1-D4) refixiert

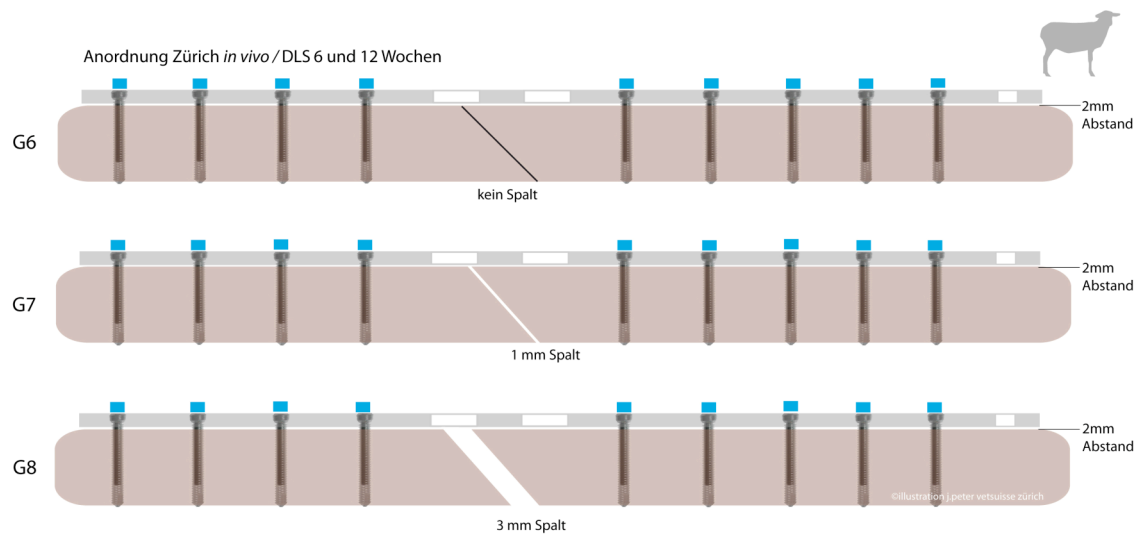


Abb. 8.1.2: Gruppeneinteilung

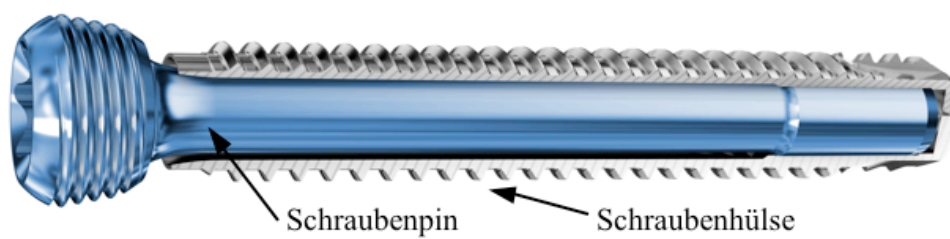


Abb. 8.1.3: Schraubendesign: Der in die Schraubenhülse eingebrachte Schraubenpin lässt eine Bewegung von 0.2 mm zu

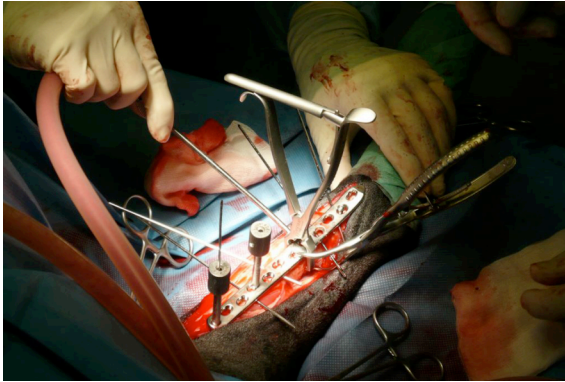


Abb. 8.1.4: Refixation der Osteotomie

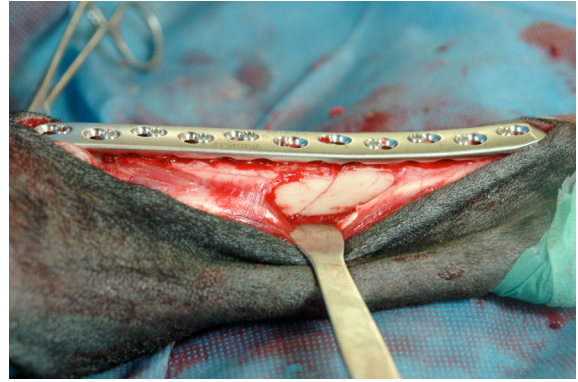


Abb. 8.1.5: refixierte Osteotomie (G6-12w)



Abb. 8.1.6: für die biomechanische Testung präparierter Knochen

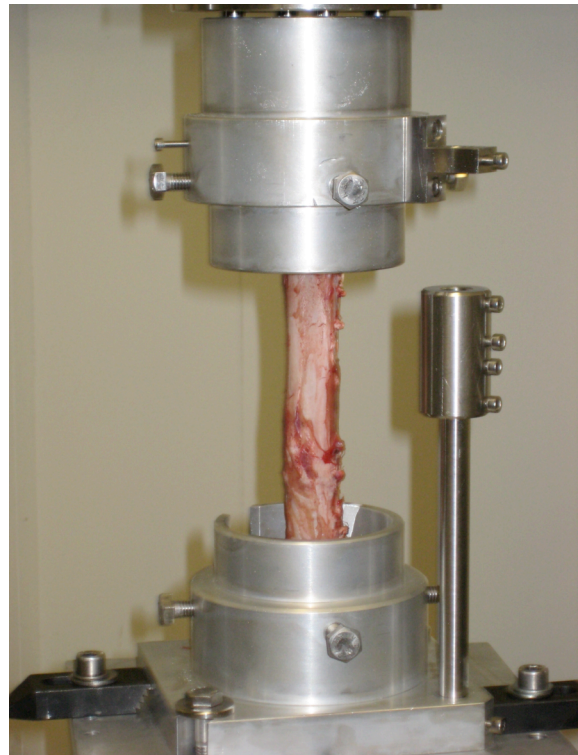


Abb. 8.1.7: in die servo-hydraulische Testmaschine eingespannter Knochen

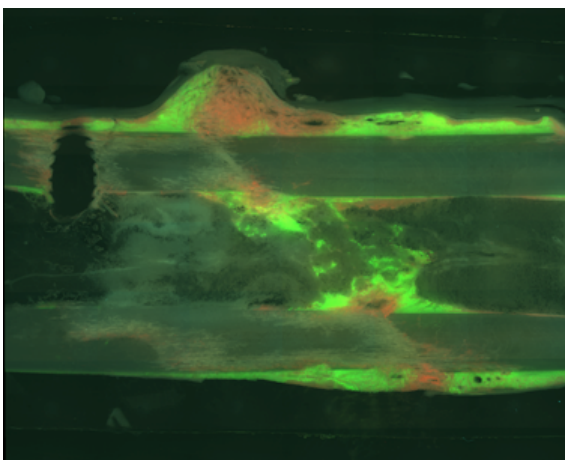


Abb. 8.1.8: Fluoreszenzschnitt: Markierung mit Calcein-Grün 3w, Xylenol-Orange 6w, Oxytetracyclin 9w und Calcein-Blau 12w post Op (G6-12w, Cis-Kortex=oben)

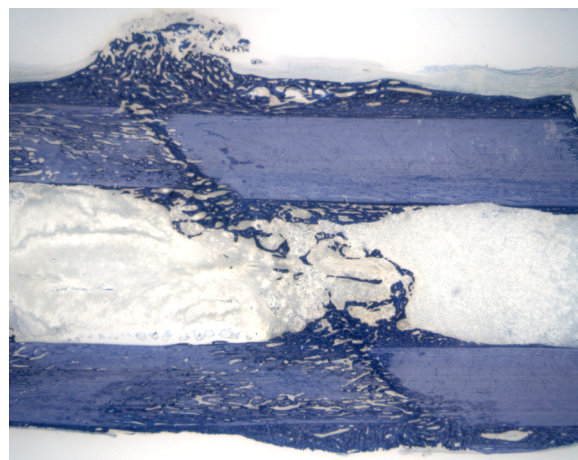


Abb. 8.1.9: Dickschnitt in Toluidinblaufärbung (G6-12w, Cis-Kortex=oben)

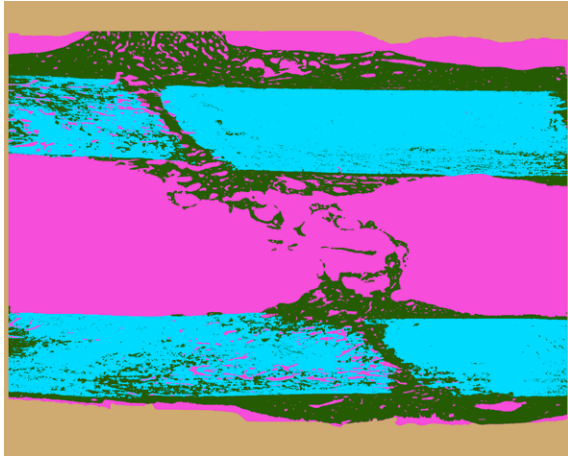


Abb. 8.1.10: Histomorphometrische Auswertung des Dickschnittes: Cyanblau=Alte Knochenmatrix, Waldgrün=Neue Knochenmatrix, Pink=Granulationsgewebe, Beige=Hintergrund (G6-12w, Cis-Kortex=oben)

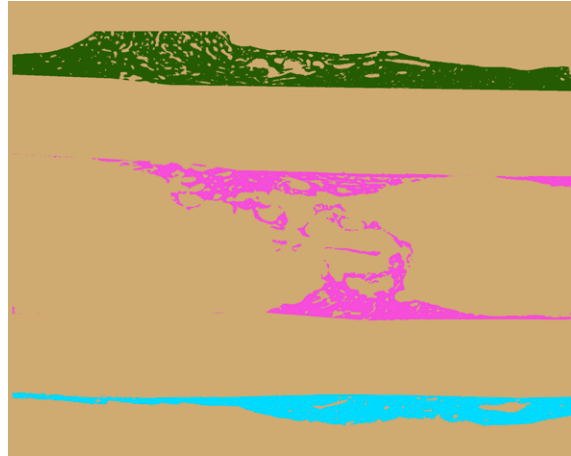


Abb. 8.1.11: Histomorphometrische Auswertung des Dickschnittes: Cyanblau=Periostaler Kallus Trans-Kortex, Waldgrün=Periostaler Kallus Cis-Kortex, Pink=Endostaler Kallus, Beige=Hintergrund (G6-12w, Cis-Kortex=oben)

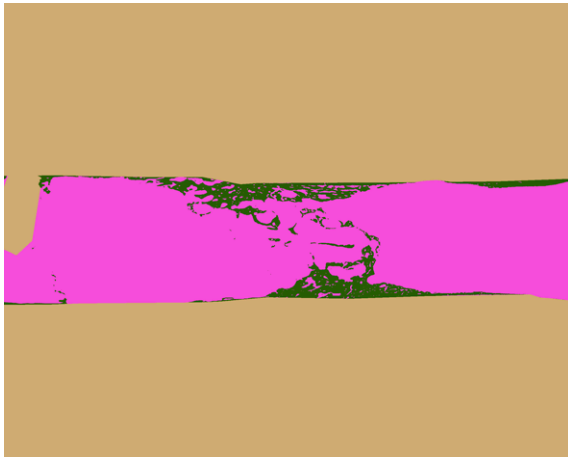


Abb. 8.1.12: Histomorphometrische Auswertung des Dickschnittes: Waldgrün= Endostaler Kallus, Pink= Granulationsgewebe, Beige=Hintergrund (G6-12w, Cis-Kortex=oben)

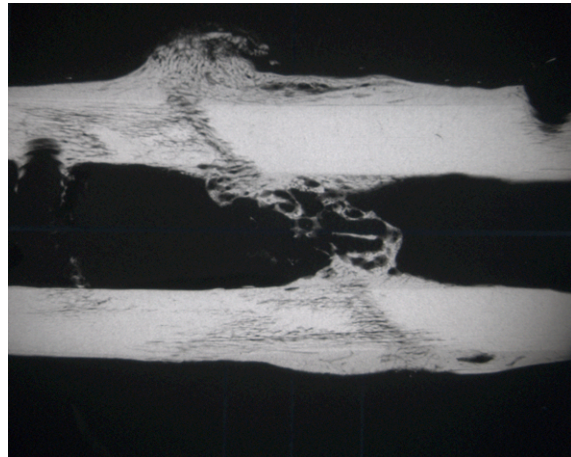


Abb. 8.1.13: Mikroradiographie des Dickschnittes (G6-12w, Cis-Kortex=oben)



Abb. 8.1.14: 2D Schnittbild MikroCT: Periostaler Kallus plattennah (weiß) und plattenfern (hellgrau) (G6-12w, Cis-Kortex=oben)

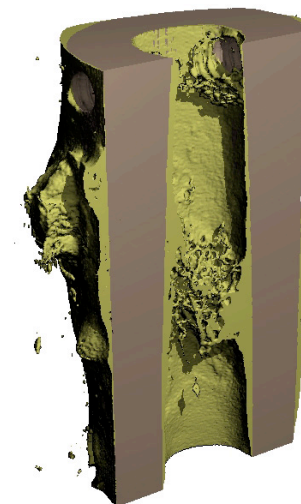


Abb. 8.1.15: 3D Längsschnitt MikroCT (G6-12w, Cis-Kortex=links)

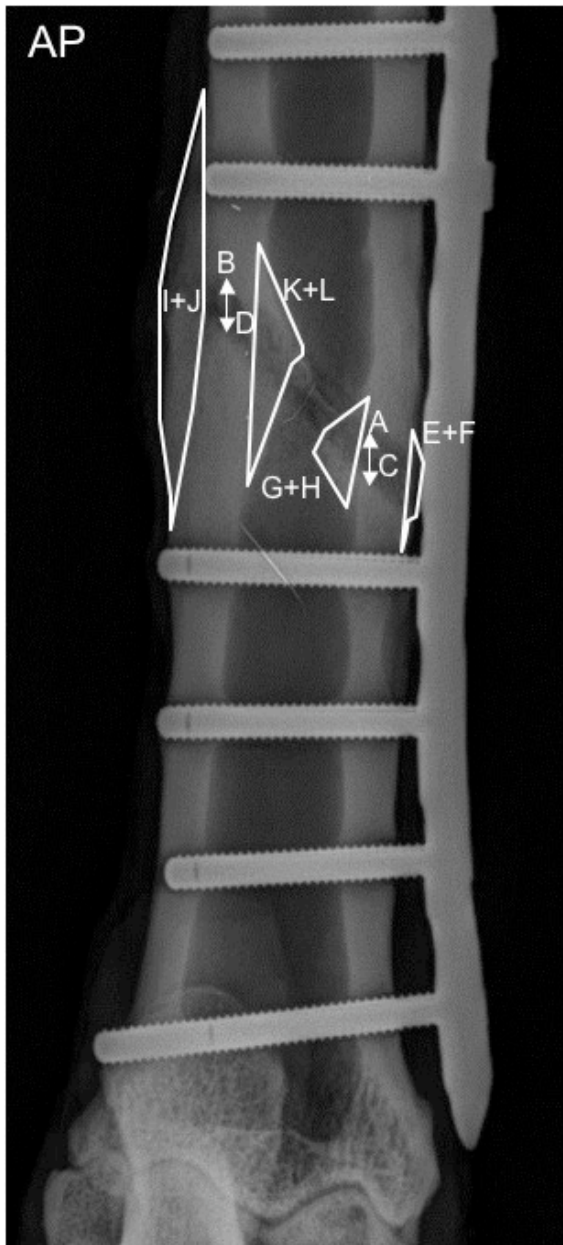


Abb. 8.1.16: AP-Radiographie der Tibia:
 links=lateral rechts=medial
 Auswertungspunkte für das Punktwertsystem:
 A=Spaltbreite Cis-Kortex, B=Spaltbreite Trans-Kortex, C=Röntgendichte im Spalt Cis-Kortex, D=Röntgendichte im Spalt Trans-Kortex, E=Kallusumfang periostal Cis-Kortex, F=Röntgendichte Kallus periostal Cis-Kortex, G=Kallusumfang endostal Cis-Kortex, H=Röntgendichte Kallus endostal Cis-Kortex, I=Kallusumfang periostal Trans-Kortex, J=Röntgendichte Kallus periostal Trans-Kortex, K=Kallusumfang endostal Trans-Kortex, L=Röntgendichte Kallus endostal Trans-Kortex (G8-12w, Cis-Kortex=rechts)

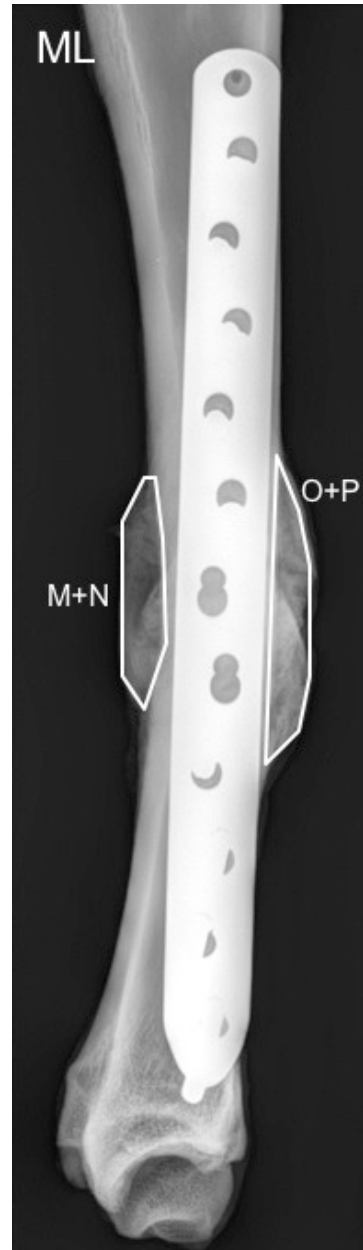


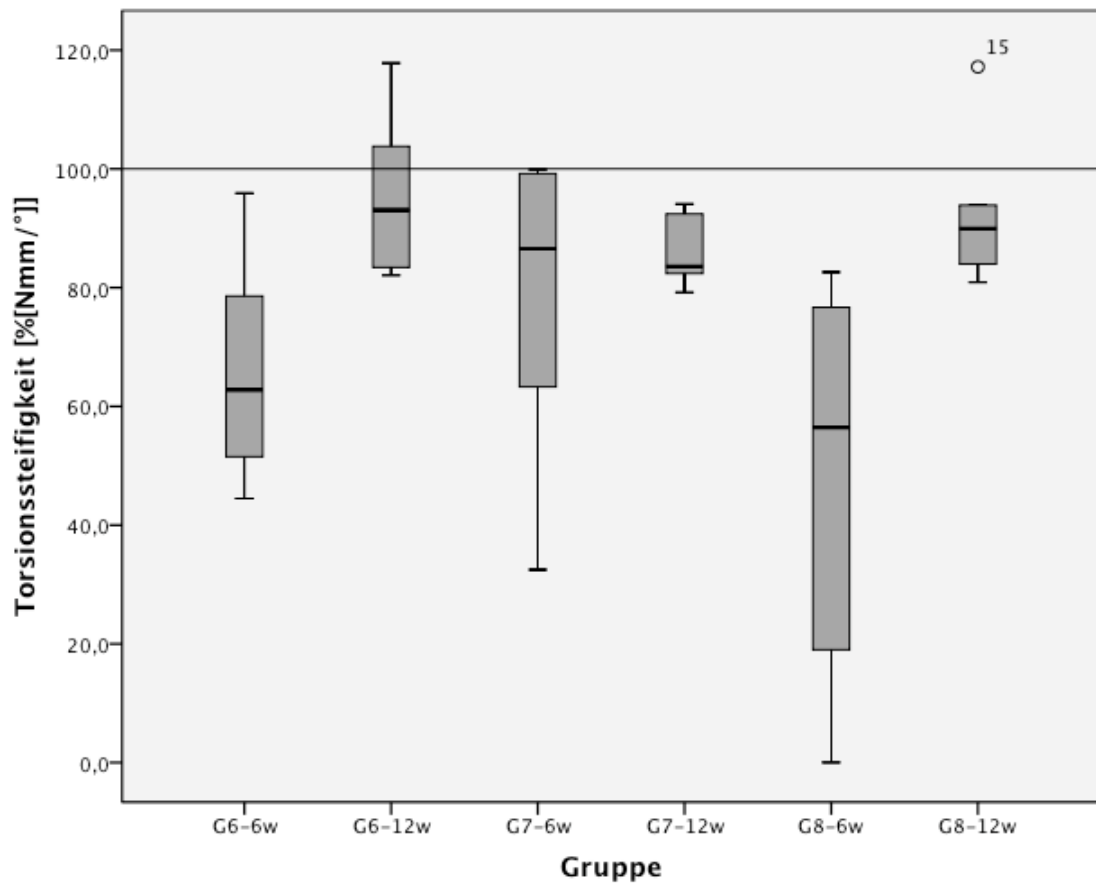
Abb. 8.1.17: ML-Radiographie der Tibia:
 links=kranial rechts=kaudal
 Auswertungspunkte für das Punktwertsystem:
 M=Kallusumfang kranial, N=Röntgendichte Kallus kranial, O=Kallusumfang kaudal, P=Röntgendichte Kallus kaudal (G8-12w)

8.2 Tabellen und Grafiken

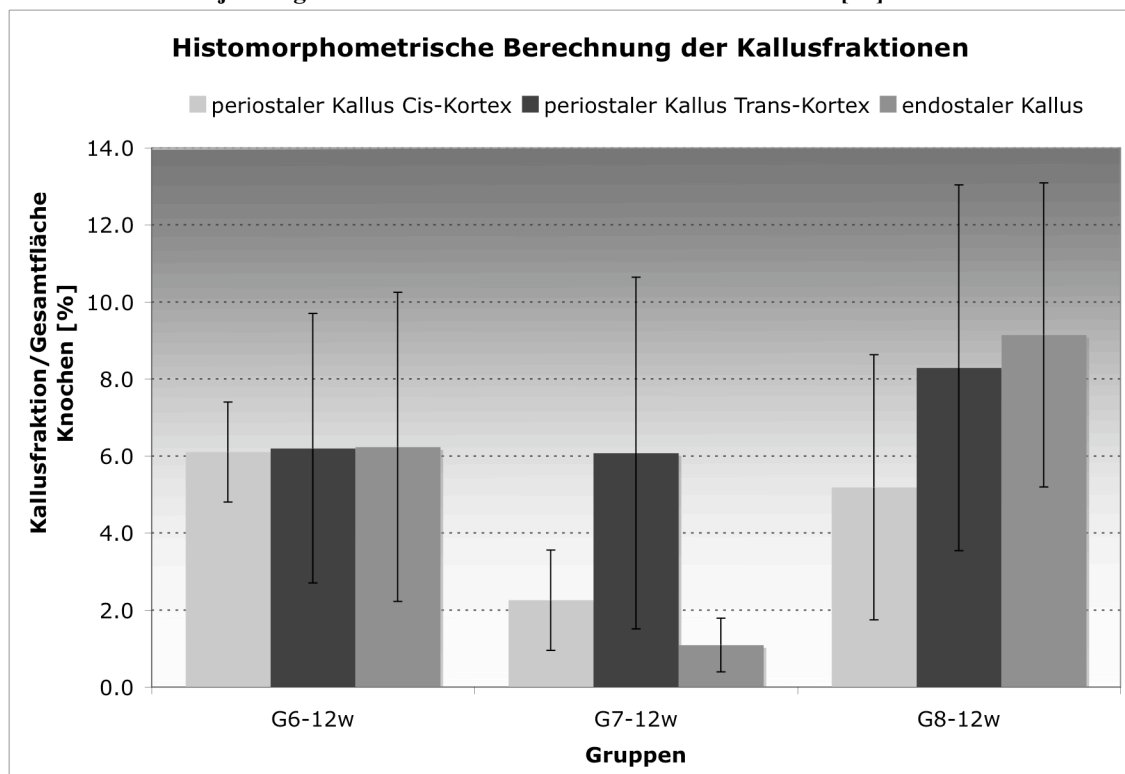
Tabelle 8.2.1: Auflistung der eingesetzten Schafe

Gruppe	Zeitraum	Tieranzahl	Schaf-Nr.	Alter [m]	KGW [kg]
G6	6 Wochen	6	4325	55	63
			4326	51	72
			4327	64	76
			4328	31	60
			4329	34	68
			4330	64	78
	12 Wochen	6	4313	24	54
			4314	24	54
			4315	25	69
			4316	26	55
			4317	26	56
			4318	26	69
G7	6 Wochen	6	4361	55	55
			4362	26	55
			4363	37	72
			4364	41	71
			4365	38	77
			4366	31	65
	12 Wochen	6	4355	25	55
			4356	25	55
			4357	37	64
			4358	24	46
			4359	25	55
			4360	30	43
G8	6 Wochen	7	4349	36	48
			4350	30	57
			4351	36	68
			4352	36	55
			4353	53	57
			4354	42	76
	12 Wochen	6	4367	30	49
			4337	59	59
			4338	45	62
			4339	36	69
			4340	36	59
			4341	36	60
			4342	36	70

Grafik 8.2.2: Boxplot mit den Ergebnissen der Torsionssteifigkeitsmessungen: operierte Gliedmasse relativ zur gesunden Gegenseite [%[Nmm/°]]



Grafik 8.2.3: Ergebnisse der Histomorphometrie: Mittelwerte und Standardabweichungen des Flächenanteils der jeweiligen Kallusfraktion relativ zum Gesamtknochen [%]



9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle **Frau Prof. Brigitte von Rechenberg** für die Überlassung des Themas, für die großartige Unterstützung bei der Durchführung dieses Projektes, sowie für die Freiheit und das mir entgegengebrachte Vertrauen, das Thema eigenständig bearbeiten zu dürfen. Auch danke ich ihr, für die vielen fachlichen wie persönlichen Ratschläge und für ihr Vermögen, in der entscheidenden Minute immer ein offenes Ohr für ihre Mitarbeiter zu haben.

Ebenso gebührt dieser besondere Dank **Herrn Prof. Jörg Auer**, der neben seiner Funktion als leitender Chirurg mit seinem unermüdlichen Einsatz für die Forschung auf dem Gebiet der winkelstabilen Osteosynthesen diese umfangreiche Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Darüber hinaus danke ich unserem „Chef“ für die kollegiale Art, mit seinen jungen Assistenten umzugehen und für seine Fähigkeit, die „Berufung“ Tierarzt weiterzugeben.

Auch dem dritten Chirurgen in unserem Team, **Herrn Dr. Michael Plecko**, dessen Begeisterung für die Wissenschaft und Präzision maßgeblich zum Gelingen der Studie beigetragen hat, danke ich.

Herrn Prof. U.Stöckle danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Korreferats, sowie für die gute Kooperation mit dem gesamten Team der Unfallchirurgie im rechts der Isar.

Respekt und Dank gilt an dieser Stelle auch meinem Projektpartner, der Synthes GmbH. Stellvertretend für das gesamte DLS-Team, danke ich besonders **Daniel Andermatt, Nathalie Frey** und **Rudolf Koch** für die außerordentlich konstruktive und immer faire Zusammenarbeit.

Für zwei wundervolle Jahre, für die Kollegialität, die Freundschaft und die gemeinsam erlebten Momente bedanke ich mich beim Team der MSRU: **Philipp Conze, Tetyda Dobak, Sabrina Ernst, Nathalie Fouché, Hannah Junge, Käthi Kämpf, Karina Klein, Sabine Koch, Peter Kronen, Maren Lesser, Bernadette Linsbichler, Silvana Manzanell, Ingmar Meth, Isabell Mosch, Sven Nielsen, Katja Nuss, Francis Pusch, Inga Rath, Marcella von Salis-Soglio, Michèle Sidler, Christine Sievert, Stefan Stübinger, Anja Waselau, Martin Waselau** und **Andrea Wolk**.

Dem Team am Tierspital, insbesondere den **Pflegern der Rinderklinik**, den **Schlachtern Bruno und Paul**, den **Fahrern Alois, Philipp** und **Markus** und den **OP-Helfern Kisi** und **Michi** gebührt ein großer Dank für ihre stete Hilfsbereitschaft und

ansteckend gute Laune. Ohne sie wäre ein reibungsloser Ablauf meines Projektes nicht möglich gewesen.

Für die hervorragende anästhetische Betreuung meiner Schafe bedanke ich mich bei dem VAS-Team, **Michèle Sidler** und **Peter Kronen**.

Ein Extradankeschön geht nochmals an **Käthi**, für ihren unermüdlichen Teamgeist, ihre ausgeprägte Hilfsbereitschaft und nicht zuletzt für die schönen Histologieschnitte, die ohne sie, **Sabina Wunderlin** und **Kati Zlinsky** nicht entstanden wären. Auch an **Karina** noch ein Extradankeschön für ihr offenes Ohr und ihre Unterstützung.

Ebenfalls danke ich **Gaby Schmid** und **Rainer Egle** für die prompte Hilfe bei allen technischen und administrativen Angelegenheiten.

Der **Familie Knüsel** und unseren beiden Tierpflegerinnen, **Joanna** und **Silvana**, danke ich herzlich für die hervorragende Betreuung unserer Schafe und die schönen Momente am Staffelegg.

Alexander Bürki, **Phillipe Gédet** und **Jochen Walser** aus dem ARTORG Center in Bern danke ich sehr für die Durchführung der biomechanischen Testungen.

Danke, **Maren** und **Tini**, für eure Unterstützung, Freundschaft und unsere gemeinsame Züri-Zeit, schön war's.

Meinen **Freunden** danke ich für ihre Ausdauer und meiner Heimatfreundin **Nicole** ganz speziell für die Übernahme des Lektorats.

Meinem „Onkel“ **Klaus** danke ich für all die schönen Momente, die ich in seiner Praxis erleben durfte und die Weichen, die er für mich gestellt hat.

Den Grundstein für diese Arbeit hat mein Großvater „**Hans Doktor**“ gelegt und gemeinsam mit seiner Frau, **Christel**, meinen anderen beiden Grosseltern, **Helmut** und **Lore**, und meinen Paten, **Ute** und **Hans-Heinrich**, meinen Lebensweg geebnet.

Zu guter Letzt spreche ich meinen beiden Geschwistern, **Merit** und **Tim**, und meinen Eltern, **Frauke** und **Bernd**, den größten Dank aus, denn sie haben mir den Traum „Tierarzt“ überhaupt erst ermöglicht!

Lebenslauf

Name	Lagerpusch, Nico
Geburtsdatum	28.04.1979
Geburtsort	Itzehoe, Deutschland
Nationalität	Deutsch
1985-1989	Grundschule-Wacken, Wacken, Deutschland
1989-1998	Sophie-Scholl-Gymnasium, Itzehoe, Deutschland
Juni 1998	Abschluss Allgemeine Hochschulreife
2001-2002	Studium der Agrarwissenschaften an der Universität für Bodenkultur, Wien, Österreich
2002-2008	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
Februar 2008	Erteilung der Approbation durch die Regierung von Oberbayern
2008-2008	Assistentztierarzt in der Praxis an der Güterstrasse, Hamminkeln, Deutschland
2008-2011	Promotion in der Musculoskeletal Research Unit (MSRU), Departement Pferde der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich, Schweiz, unter der Leitung von Frau Prof. Brigitte von Rechenberg
